Aus der I. Medizinischen Klinik der Charité, Berlin
Direktor: Professor Dr. S i e b e c k

Nebennierenrinde und Ovarien

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelm-Universität zu B e r l i n

Vorgelegt von
Bruno Krause
aus Ueckermünde, Pommern
Unterarzt.

Promoviert am 1. Februar 1939.

D r u c k : L e n g e r i c h e r H a n d e l s d r u c k e r e i , L e n g e r i c h i. W.

Dekan: Professor Dr. Siebeck
Referent: Professor Dr. Bernhardt
Korreferent: Professor Dr. Siebeck

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Das Studium der Nebennieren weist eindrücklich auf die engen Beziehungen hin, die als gegenseitige Hemmung oder Förderung zwischen allen Drüsen mit innerer Sekretion bestehen. Sei es die Atrophie der Nebennieren bei Hypophysektomie oder ihre Hypertrophie beim basophilen Adenom des Hypophysenvorderlappens nach Cushing, sei es die Nebennierenzerstörung bei morbus Addison, die mit einer Atrophie der Hoden und Ovarien einherzugehen pflegt, oder ein Hypernephrom mit Virilismus, seien es die Wechselwirkungen von Pancreas und Nebenniere in der Regulierung des Blutzuckerspiegels — an der das Nebennieren-Mark wie die Rinde beteiligt sind (Hirsch) — oder sei es schließlich Nebennierenverminderung bei Schilddrüsenmangel oder Rindenhypertrophie bei Schilddrüsenfütterung; überall zeigt sich die enge Verknüpfung des ganzen innersekretorischen Systems, die uns in ihrem Zusammenspiel noch keineswegs bekannt ist.

In dieser Arbeit handelt es sich um die Beziehungen der Nebennieren zu den Geschlechtsdrüsen, im Speziellen: um die gegenseitigen Einwirkungen von Nebennieren-Rinde und Ovarien, wobei wir die Hypophyse für die Funktion beider Drüsen immer werden mitheranziehen müssen.

Nebennieren und Geschlechtsbestimmung.

Die Nebennieren als scharf in Mark und Rinde gegliederte Organe treten phyllogenetisch erst bei den höheren Wirbeltieren auf. Das bei Fischen noch getrennte Interrenal- und Adrenalsystem, findet erst bei Teleostiern seine Vereinigung. Ja selbst „die Vögel zeigen die Differenzierung als Rinde und Mark nicht" (Hirsch).

Die Zellen der Nebennierenrinde kann man beim Menschen um die vierte Fötalwoche erkennen. Sie gehen aus dem Mesoderm aus derselben Gegend hervor, aus der auch Testis und Ovar sich entwickeln. Dieser gemeinsame Ursprung von Nebennierenrinde und Geschlechtsdrüsen deutet allein schon auf gewisse Beziehungen. — Das Adrenalsystem geht aus dem neuralen Ektoderm hervor, das als Sympathikogonien in die Rinde einwächst und so zum Mark wird.

Die Größenverhältnisse der Nebenniere — im besonderen die der Rinde — ändern sich stark im Laufe der Entwicklung. Während in der ersten Hälfte der Fötalzeit die Nebenniere die Niere an Größe übertrifft, ist das Verhältnis im 6. Monat etwa 1 : 2, beim Neugeborenen

1 : 3 und beim Erwachsenen 1 : 28 (Aschhoff). Diese zunächst relativ so großen Nebennieren müssen in einer Beziehung zu ihrer Funktion in dieser Zeit stehen; ob hierbei die Ausprägung des Geschlechts oder die während des Fötallebens zur inneren Atmung notwendigerweise erhöhte Alkalireserve eine Rolle spielt, oder ob es sich nur um eine Lipoidspeicherung handelt wegen des in der Schwangerschaft erhöhten mütterlichen Blut-Lipoidspiegels bleibt unentschieden.

Die chromosomale Geschlechtbestimmung reicht jedenfalls nicht aus, um die vielfachen Uebergänge vom männlichen zum weiblichen Geschlecht, noch weniger, um eine Geschlechtsbestimmung zu erklären.

„Der Embryo ist bisexuell. Die Differenzierung zu männlich und weiblich erfolgt erst im Laufe der Entwicklung. Diese Periode wird abgelöst von einem Zeitraum, in dem eine maskulinisierende Tendenz offensichtlich bei beiden Geschlechtern vorhanden ist. Beim weiblichen Wesen zeigt sich das darin, daß es eine Masse in der Gonade entwickelt, die ganz dem Testis entspricht; in derselben Zeit entsteht im männlichen Tier der Hoden. Beim weiblichen Tier bleibt dies als Testikelrudiment erhalten ... Die maskulinisierende Tendenz beider Geschlechter beruht auf der früheren Differenzierung der Hoden. Der Testis ist ein monosexuelles Organ, das Ovar: bisexuell ... Daher gibt es sexuellen Umschlag nur beim weiblichen Wesen" (beim Manne nur Gynäkomastie). „Ein weiblicher Rinderembryo, der mit einem männlichen Zwilling (in utero) ist, wird ein männlich steriles Kalb, weil er von dem männlichen Zwilling durch Plazentaranastomosen Testikelhormon erhält. Bei der frühzeitigeren Differenzierung der Testis wird das rete ovarii (Testikelrudiment) stimuliert und Atrophie der umhüllenden — Oogonien enthaltenden — Schichten bewirkt" (Woolard).

Und Broster: „Es ist anzunehmen, daß eine starke und verlängerte männliche Phase im weiblichen Föt möglicherweise einer der Faktoren ist, welche das Geschlecht bestimmen ... Man muß daher annehmen, daß Virilismus durch ein Fehlen der feminisierenden Einflüsse in der Jugend bedingt ist, die die männliche Phase unterdrücken sollten. Die kurze Dauer dieser männlichen Phase im weiblichen Fötus legt nahe, daß die männliche Phase normalerweise unterdrückt wird; und diese Unterdrückung ist nötig für einige Mechanismen, die zusammenhängen mit der funktionellen Reaktivität der anderen endokrinen Organe. Daß es solche Mechanismen gibt, hat Dr. Vines an zwei weiblichen Föten gefunden, bei denen eine verlängerte männliche Phase von einer definitiven Hypophysenhyperplasie begleitet wurde. Daher mag Virilismus eine notwendige Folge beim Fehlen der Balance zwischen dem Hypophysenvorderlappen und der Nebenniere sein."

Auch dieser Befund deutet auf eine Beziehung der Nebennieren zu den Keimdrüsen und der Geschlechtsbestimmung.

Erst durch die nach der Geburt erfolgende Involution (Yasukawa) mit „Untergang der zentralen Rindenschicht" (E. Thomas) entsteht die eigentliche Nebenniere der Erwachsenen, die auch weiterhin alle Stadien der Geschlechtsreifung: Pubertät, Menses und Schwangerschaft durch erhöhte Funktion, die ihren Ausdruck in einer Hypertrophie findet, mitbestimmt.

Im Alter erfolgt eine durch Atrophie und Sklerose charakterisierte Rückbildung der Glomerulosa, besonders beim Manne, während die Fascikulata diffuse oder herdförmige Lipoidspeicherungen, die Retikularis Atrophie und starke Pigmentierung aufweist (Brost). Wieweit dieser Rückgang auf das Erlöschen der Geschlechtsfunktion oder auf die Funktionsminderung des ganzen endokrinen Systems im Alter zu beziehen ist, wissen wir nicht.

Hypophyse und Keimdrüsenfunktion.

A. An männlichen Versuchstieren fand Brost, daß Prolan*) an den jüngsten Tieren (bis zum 26. Lebenstag) den germinativen Anteil des Hodens teils bis zur Schädigung reizte, während die Tiere mit reifenden (26—40 Tage alt) und reifen (über 40 Tage alt) Keimdrüsen „eine größere Resistenz des germinativen Anteils, hingegen eine graduell wechselnde Reaktion der Zwischensubstanz" zeigten.

B. Das gleiche Bild zeigt sich bei der Anregung der Ovarien durch die Hypophyse. Anselmino und Hoffmann berichteten, daß Follikelreifung und Luteinisierung durch Prolan sich nur bei Ratten hervorrufen

*) Unter „Prolan" fasse ich hier alle gonadotropen Stoffe zusammen, da sie in ihren Wirkungen nicht wesentlich differieren. Zondek (Hormone, 1935, S, 262 f) teilt die gonadotropen Wirkstoffe folgendermaßen ein: „1. Das im VL selbst produzierte gonadotrope Hormon und das biologisch gleichwertige Hormon, wie es im Blut der graviden Stute, im Kastratenharn, im Altersharn und im Harn von Carcinomatösen vorhanden ist. 2. Das in der Gravidität im Uebermaß produzierte Hormon, das im Blut der graviden Frau, im Harn der Schwangeren, in der normalen und pathologisch veränderten Plazenta (Blasenmole), sowie im Harn des Mannes (testiculäres Chorionepitheliom) nachweisbar ist. Diese verschiedenartigen Prolane lösen die gonadotropen Reaktionen beim infantilen Tier aus. Sie unterscheiden sich folgendermaßen: Hormon der Gruppe 1 bewirkt eine progressive Wachstumssteigerung am Ovarium der infantilen Tiere, es wirkt auch beim hypophysektomierten Tier gonadotrop und steigert das Wachstum des Vogelhodens. Hingegen bewirkt das Hormon der Gruppe 2 nur eine beschränkte Wachstumssteigerung am Ovar des infantilen Nagetieres, es löst beim hypophysektomierten Tier nicht, oder nicht die volle gonadotrope Wirkung aus und beeinflußt nicht das Wachstum des Vogelhodens. Das Hormon der Gruppe 2 wirkt durch Zufügung des Zusatzhormons (synergistischer Faktor) gleichartig wie das der Gruppe 1."

läßt, die mindestens 21 Tage alt sind". Bei jüngeren Tieren kommt es statt Follikelreifung und Korpus Luteum-Bildung zu Thekaluteinisation. „Man muß annehmen, daß kurz vor dem 21. Lebenstage irgend etwas an den Follikeln passiert, so daß sie nunmehr mit Follikelreifung und Korpus Luteum-Bildung auf die Prolanzufuhr reagieren".

Und Hamburger: So „verhalten sich weniger als 10—11 Tage alte Mäuse gonadotropen Hormonen gegenüber refraktär ... Erst im Alter von 2—3 Wochen haben sich die Follikel soweit entwickelt, daß sie durch gonadotrope Hormone beeinflußbar sind". In diesem Alter läßt sich mit Kastratenharn Follikelreifung erzielen, während dieselben Dosen bei 4—5 Wochen alten Mäusen auch zu Gelbkörpern führen können.

Smith und Engle konnten durch Implantation von Hypophysen von 5—30 Tage alten infantilen Ratten auf 17 Tage alte Mäuse bei diesen sexuelle Frühreife auslösen. Während die Rattenovarien also auf den hypophysären Reiz noch nicht ansprachen, waren die Mäuseovarien (seit dem 10. bis 11. Tag!) für ihn schon empfänglich.

Entsprechend enthält auch der Hypophysenvorderlappen klimakterischer Frauen noch die gonadotropen Hormone, trotz Erlöschen der Ovarialfunktion.

Die Einstellung des Erfolgsorgans auf den Reiz darf also nie außer Acht gelassen werden. Ebenso falsch ist aber die Meinung, das Erfolgsorgan alleine sei das Bestimmende. Frank und Salmon wiesen im Blut reifer Frauen in der Zeit vom 9.—12. Tag post menstruationem einen Anstieg des follikelstimulierenden und Anwesenheit des luteinisierenden Hormons nach. — Es zeigt sich also ein fein abgestimmtes Zusammenspiel.

Diese Tatsache der physiologischen Reizschwelle der Organe muß bei jeder experimentellen Hormonbehandlung genau beachtet werden, da sie sonst Anlaß gröbster Fehler werden kann. Ebenso hat Hamburger nachgewiesen, „daß zwischen Alter und Körpergewicht bei weißen Mäusen von verschiedener Abkunft keine Korrelation besteht". Er kann zeigen, daß das meist verwandte „Material im Gewicht von 6 und 8 g eine Woche alte bis zu viereinhalb Wochen alten Mäusen" umfaßt, und fordert daher die Arbeit mit ingezüchteten Stämmen.

Diese unterschiedliche Ansprechbarkeit bestimmter Organe auf endokrine Reize findet sich nicht nur während der Reifung, sondern ebenso bei anderen allgemeinen Körperumstellungen. So wird das Ovar des trächtigen Tiers durch die gonadotropen Hormone stärker stimuliert als das des nichtträchtigen (Seyle).

Umstritten ist noch die Frage des Produktionsortes der gonadotropen Hormone im Hypophysenvorderlappen, wie auch ihre Anzahl.

Berblinger sagt:„ Soviel kann als ziemlich sicher gelten, daß die Azidophilen das Evens'sche Wachstumshormon hervorbringen, — daß die gonadotropen Inkrete, die melanophoren wirksame Substanz, daß auch der pressorisch wirksame Stoff ... ein Produkt der Basophilen ist". Er glaubt sich dadurch zu dieser „Ansicht berechtigt, daß die Zunahme der Basophilen im Vorderlappen den Tonus steigert. Gestützt wird eine solche Auffassung durch die Tatsache, daß bei essentieller Hypertomie eine erhöhte Ausscheidung von Prolan im Harn gefunden wurde, welches als Inkret der Basophylen gilt". Ich komme später hierauf zurück.

Die Frage nach dem Vorhandensein von zwei gonadotropen Hypophysenhormonen (Follikelreifungs- und Luteinisierungshormon) ist heute wohl meist zu Gunsten der Dualisten entschieden. Andererseits bleibt die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, die Zondek erwägt: „Während die Follikelreifung (HVR I) durch das gonadotrope Reifungshormon ausgelöst wird, könnte die Luteinisierung ein komplexer Vorgang sein. Er könnte dadurch bedingt sein, daß das Reifungshormon der Mitwirkung anderer Hormone zur Luteinisierung bedarf ... oder daß das Reifungshormon durch andere Wirkungsstoffe in das Luteinisierungshormon umgewandelt wird. Hier wäre in erster Linie an die Nebenniere zu denken." Weiterhin erwägt er die Anregung der Luteinisierung rein quantitativ durch Mehrproduktion des Follikelreifungshormons entsprechend dem Follikelsprung, der einer „mindestens doppelt so großen" Dosis Follikelreifungshormon bedürfe wie die Follikelreifung.

Einer rein quantitativen Vorstellung, wonach durch Mehrproduktion des Hypophysenvorderlappens die Luteinisierung bedingt wird, würden jedoch die Verhältnisse, wie wir sie bei Kaninchen, Katze und Frettchen finden, widersprechen, wo dauernd neben Corpora Lutea sprungreife Follikel vorhanden sind (Fee und Parces). Erst eine vermehrte Prolanausscheidung, die ein durch die Kohabitation auf nervösem Wege ausgelöster Reiz hervorrufe, bewirke den Follikelsprung bei diesen Tieren. Eine Mehrproduktion von Follikelreifungshormon zur Luteinisierung ohne Eintreten des Follikelsprunges erscheint also hier nicht möglich.

Die Beschreibung der Reaktion an den Ovarien auf gonadotrope Reize findet sich bei Zondek. Es bleibt nur noch zu erwähnen, daß die Hypophyse des männlichen wie des weiblichen Organismus die gleichen Hormone produziert.

Die komplizierten Hormonproduktionen der Hypophyse und der Ovarien in der Gravidität beschreibt Arvay.

Keimdrüsen-Hormone.

An Keimdrüsen-Hormonen kennen wir im männlichen Organismus eins: das Testikelhormon oder Androsteron, im weiblichen zwei: das Follikelhormon oder Follikulin und das Korpus-Luteum-Hormon oder Progestin.

Das Androsteron interessiert hier weniger. Seine Produktionsstätte sind die Leydig'schen Zellen (Bouin).

Das Follikulin wird nach Zondek in den Thekazellen gebildet; es findet sich im Follikelsaft wie in der Plazenta. Seine Wirkungen bestehen im wesentlichen in: Förderung von „Entwicklung und Wachstum der weiblichen Geschlechtsorgane, wie uterus, vagina und Brustdrüse, Aufbau der Uterus- und Vaginalschleimhaut im Sinne der Proliferation, Auflösung der Symphysenverbindung und Hyperpigmentierung während der Gravidität" (Stroemer und Westphal). Die wachstumssteigernde Wirkung am Uterus ist keineswegs follikulinspezifisch, sondern ist ebenso durch parenterale Eiweißzufuhr oder biogene Amine möglich.

So sagt Harms: „Die Umdifferenzierung (bei Fröschen von männlich zu weiblich) wird wesentlich gefördert dadurch, daß man den Stoffwechsel der Tiere mehr nach der weiblichen Richtung ändert, indem man Lezithine, Lipoide und andere Stoffe verfüttert."

Jaffé und Ransweiler konnten durch Zufuhr von Lezithin bei jugendlichen kastrierten Kaninchen Uterushypertrophie auslösen, während sich nach Cholesteringaben Stehenbleiben bzw. Atrophie des Uterus zeigte.

Auch das Follikelhormon selbst zeigt in seiner Löslichkeit ausgesprochenen Lipoidcharakter. Zum Follikulin-Test gehört also neben der Uterushypertrophie unbedingt Proliferation, da die Uterushypertrophie eine reine Lipoidwirkung sein kann.

Das Korpus-Luteum-Hormon von Corner und Allen als spezifisches Hormon nachgewiesen und „Progestin" benannt, wird in den Granulosazellen gebildet. Seine Funktionen sind nach Zondek im wesentlichen: „Umbau der durch Follikulin aufgebauten Schleimhaut in die sezernierende und funktionierende Schleimhaut (praegravide Umwandlung, deziduale Reaktion), Hemmung der Ovulation, protektiver Einfluß auf das junge befruchtete Ei." Auch am Zustandekommen der Milchsekretion ist das Korpus-Luteum-Graviditatis beteiligt.

Dem Korpus-Luteum-Hormon sind vielfach biologisch identische Wirkungen wie dem männlichen Keimdrüsenhormon zugeschrieben worden. Ehrhardt und Hagena lehnen das ab. Sie injizierten infantilen Kaninchen nach Stimulierung der Ovarien durch Follikelhormon Eurugon und Agomensin. Bis auf einen unerklärten Fall mit voll-

ständiger drüsiger Umwandlung der Uterusschleimhaut blieb die Sekretionsphase stets aus.

Jedoch scheinen gewisse Beziehungen zwischen Korpus-Luteum und Nebennierenrinde zu bestehen.

Follikulin und Progestin sind in vielfacherweise Antagonisten. Zondek sagt: „Große Follikulinmengen können die Wirkung des Progestins verhindern." Dasselbe bestätigen Ehrhardt und Hagena. Und Arvay bemerkt: „Wir wissen aber auch, daß das Hormon des Schwangerschaftsgelbkörpers überdies eine andere sehr wichtige Aufgabe erfüllt, indem es die Wirkung des Hypophysenhinterlappen-Hormons paralysierend, den Ruhezustand der Gebärmutter und die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft zu gewährleisten hat. Das Follikelhormon kann insofern als Antagonist des Schwangerschaftgelbkörper-Hormons aufgefaßt werden, als es in synergistischer Beziehung zum Hormon des Hypophysenvorderlappens steht, daher die Uterusmuskulatur der Pituitrineinwirkung zugänglicher macht und den kontraktionsauslösenden Substanzen gegenüber sensibilisiert."

Zudem sind die drei Keimdrüsenhormone in ihrer Konstitution einander verwandt. Butenandt sagt zu ihrer Charakterisierung:

„Die Follikelhormonwirkung hat sich als relativ unspezifisch erwiesen. Man kann das Molekül des Follikelhormons weitgehend verändern, ohne das die physiologische Wirkung völlig verschwindet. — Die Wirksamkeit des Androsterons ist wesentlich spezifischer als die des Follikelhormons; sie ist in weitem Maße vom spezifischen Bau des Gesamtmoleküls abhängig. Die Korpus-Luteum-Wirkung ist weitaus am spezifischtesten; jede bisher durchgeführte Veränderung des Moleküls hatte den Verlust der Aktivität zur Folge." Und weiter: „Der Abbau der gesamten Seitenkette im Cholesterin führt direkt zum Dehydroandrosteron, das bereits den Charakter eines Testikelhormons besitzt und als Muttersubstanz für Androsteron und Follikelhormon aufgefaßt werden kann, denn es steht in seinem Sättigungsgrad zwischen diesen beiden Wirkstoffen: durch Hydrierung geht es in Androsteron, durch Dehydrierung in das α-Follikelhormon über."

Da sich nun im weiblichen Organismus: Testikelhormon und umgekehrt im männlichen: Follikelhormon findet (Tscherning), hat Butenandt auf die Möglichkeit hingewiesen, daß im Organismus eine Umwandlung des einen in das andere stattfinden könne. Insbesondere schien im chemischen Gesamtbild der Sterine ein natürlicher Uebergang des männlichen Hormons in das weibliche gut vorstellbar. Daraus leitete Zondek die Theorie ab: Das männliche Hormon wäre also für den weiblichen Organismus eine Vorstufe, das weibliche Hormon für

den männlichen Organismus ein Abbauprodukt des betreffenden geschlechtsspezifischen Hormons."

Die Einbeziehung des Progestins, das in gewissem Maße sowohl hinsichtlich seiner Spezifität wie auch in seinem sterischen Aufbau in der Reihe: Follikelhormon — Androsteron — Progestin an dritter Stelle stehen müßte, in diese Theorie ist noch nicht gelungen.

Nebennieren-Hormone.

Bei Betrachtung der Funktion der Nebennieren fällt zuerst ihre Lebensnotwendigkeit auf. — Die Symptome des Nebennierenausfalls sind im wesentlichen: Bewegungsschwäche, Adynamie, Opistotonus mit tetanischen Zuckungen, Verlangsamung der Atmung nach anfangs vermehrter Atemfrequenz, Tod durch Atemstillstand bei kräftig und koordiniert schlagendem Herzen. Dazu kommt: Erblassen, Apathie, Verweigerung der Nahrungsaufnahme, Bluteindickung, Abmagerung (nicht allein durch verminderte Nahrungsaufnahme zu erklären) und Veränderungen des Genitalsystems. Ein Absinken der Reservealkalien führt über Azidose und Atemstillstand zum Tod (Reiß).

Eine weitere Funktion der Nebenniere ist charakterisiert als eine „Cholesterin an die Gewebe fixierende Wirkung", wonach die Ermüdbarkeit der Muskeln nach Nebennierenausfall auf Störungen im Cholesterinstoffwechsel zurückzuführen sind (Reiß). Ebenso soll die Störung der Reservealkalien vom Cholesterinspiegel abhängig sein.

Die Abnahme des respiratorischen Quotienten und die Verminderung der CO_2 — Abgabe unter Einwirkung des Nebennierenrinden-Hormons zeigen seine Kohlehydrat sparende Wirkung im Gegensatz zum Adrenalin, mit seiner Glykogen ausschüttenden Funktion. Britton und Kline kommen in ihren Arbeiten über die Stoffwechsel-Hormone der Nebennierenrinde zu der Ueberzeugung, daß zwischen Adrenalin und dem Stoffwechsel-Hormon der Nebennierenrinde ein Antagonismus bestehe. Bei Nebennierenrinden-Mangel sei eine Kohlehydratmobilisierung nicht möglich, da die Leber über keine Glykogenreserver verfüge. Die Krämpfe bei Rindenausfall entsprächen denen bei hypoglykämischem Schock nach Insulinüberdosierung und seien wie diese zeitweilig durch Glukose-Injektionen zu kupieren.

Nebennieren-Exstirpation wie morbus Addison haben Insulinüberempfindlichkeit zur Folge. (Auf das Nebennierenmark kann ich nicht weiter eingehen.) Der Nebennierenrinde kommen außer ihrer allgemein anerkannten cholesterinspeichernden Tendenz wahrscheinlich auch cholesterinbildende Fähigkeiten zu (Schulz). Die früher oft erwähnte Entgiftungstheorie und die Tatsache der Entgiftung von Kobragift durch Zusatz einer Emulsion von Nebennierenrinde (Hirsch) scheint sich auf eine Cholesterin-Lipoid-Wirkung zurückzuführen zu lassen. Goldzieher weist

auch auf die Beziehungen der Nebennieren zum Cholesterinstoffwechsel hin; er fand einen Abfall des Blutcholesterins nach Nebennierenrinden-Hormon-Zufuhr um 22 % (bei Menschen) bis 30 % (bei Kaninchen). Weiter berichtet er über die Rolle des Rindenhormons bei der Sauerstoff-verwertung und bringt die außerordentliche Größe der fetalen Nebennieren (s. o.!) mit der Adaption an die niedrige Sauerstoffspannung des Fetallebens und mit der physiologischen Involution nach der Geburt als Folge der erhöhten Sauerstoffzufuhr im Zusammenhang.

Er fand bei drei Kindern, die infolge von Septumdefekten und der dadurch bedingten geringen Lungenzirkulation am 5., 6. bzw. 21. Lebenstag ad exitum kamen, die Nebennieren in fetaler Größe, ohne jedes Anzeichen einer beginnenden Involution, was für diese Fälle den Zusammenhang von Sauerstoffspannung und relativer Nebennierengröße beweist.

Daß außer dem Nebennieren-Mark auch die Rinde an der Regulierung des Blutdrucks beteiligt ist, kann nicht bezweifelt werden; das Absinken des Blutdrucks als eines der klinisch wichtigsten Symptome beim Morbus Addison, wie auch nach Nebennierenexstirpation, ist nicht allein auf Adrenalin-Mangel zurückzuführen.

Kendall und seinen Mitarbeitern ist die krystallinische Darstellung des lebenswichtigen Nebennierenrinden-Hormons gelungen. Diese Substanz ist adrenalinfrei „und stellt den nach Nebennieren-Exstirpation am Hunde gesunkenen Blutdruck wieder her. Die Autoren vermuten, daß das Adrenalin die Stammsubstanz des Rindenhormons darstelle. Sehr wahrscheinlich produziert die Nebenniere mehrere Hormone. Wir kennen die von v. Szent-Gyoergyi in der Nebennierenrinde in großer Menge gefundene und mit den Pigmentierungsvorgängen irgendwie zusammenhängende Askorbinsäure, wir kennen das lebenswichtige und in seinen mannigfachen Wirkungen bis zu einem gewissen Grade schon aufgeklärte Rindenhormon Kortin (Hartmann, Swingle-Pfiffner)". „Von diesen Substanzen verschieden ist eine weitere, die eine ausgesprochene Einwirkung auf die Geschlechtlichkeit im weitesten Sinne des Wortes zeigt" (Bauer).

Eagle gelang es, Cholin in erheblichen Mengen in Nebennieren-Extrakten festzustellen, das jedoch nicht das Leben nebennierenloser Tiere zu verlängern vermochte, und auch sicher nicht das einzige Rindenhormon ist (Viale).

Browell, Lockwood und F. A. Hartmann konnten einen Laktation hervorrufenden Stoff „Kortilaktin" aus Nebennierenrinde darstellen.

Britton, einer der besten Kenner dieses Gebietes, nimmt zwei Nebennierenrinden-Hormone an: eines, das die Sexualreife fördert und

ein zweites lebenswichtiges Stoffwechsel-Hormon. Auch Ehrenstein und Britton berichten von der Darstellung keimdrüsenwirksamer Nebennierenrinden-Auszüge mit Wirkungen, die denen des Hypophysenvorderlappens ähneln.

Aus diesem unvollständigen Ueberblick über die Literatur der Funktionen der Nebennierenrinden-Hormone geht hervor, wie sehr wir nur Einzelbefunde über die Nebenniere haben. — *)

Nebennieren und Keimdrüsenfunktion.

Die Klärung der Beziehung der Nebennierenrinde zu den Keimdrüsen ist sehr erschwert durch den immer wieder auftauchenden Faktor der starken Abhängigkeit, wenn nicht Steuerung, des Lipoid- bzw. Cholesterinstoffwechsels durch die Nebennierenrinde und dessen Beziehungen zu den Geschlechtsorganen.

Anderson, Dorothy und Kennedy konnten Nebennierengewichtsschwankungen feststellen, die dem Ovarialzyklus parallel gingen; sie hatten ihre Basis im Diöstrus, ihr Maximum im Oestrus, wobei die Schwankungen desto größer waren, je jünger die Tiere waren bzw. je weniger Zyklen sie erst durchgemacht hatten. Die Veränderungen bezogen sich hauptsächlich auf die Rinde.

Novak und Masui fanden nach Nebennierenexstirpation „Hypoplasie bzw. Atrophie des Genitale, die um so ausgesprochener ist, je jünger das Tier zur Zeit der Operation war". Novak betont: „Die Genitalatrophie ist nicht oder nur in geringem Grade die Folge einer herabgesetzten Nahrungsaufnahme, sondern beruht in erster Reihe auf dem Ausfall einer spezifischen innersekretorischen Funktion der Nebenniere." Potenz und Konzeptionsfähigkeit sind herabgesetzt. Bereits bestehende Schwangerschaft kann erhalten bleiben. Masui weist besonders auf die „schwere Degeneration der Eizellen und Vermehrung des interstitiellen Gewebes" hin: Beide Autoren fanden eine verringerte Zahl oder „völligen Mangel der Corpora Lutea". Der Ovarialatrophie folgt eine Uterusatrophie. Masui macht die auffallende Angabe: „Die Veränderungen des Ovariums sind bereits sieben Tage nach der Exstirpation feststellbar und erreichen nach 10—14 Tagen ihr Maximum. Danach entwickelt sich das Ovarium wieder normal."

Er macht keine Angaben darüber, ob diese Tiere durch Hypertrophie accessorischer Nebennieren überlebten und diese die Erholung

*) Auf die Beziehungen der Vitamine (insbesondere A, B, C) zur Nebenniere kann hier nicht näher eingegangen werden. Immerhin sei auf die Arbeit von Gangie (Virch. Arch. 1934, 293, 678—681) hingewiesen, die einen engen Zusammenhang von Scorbut mit Störungen in der Corpus Luteum Bildung wie in der NR aufzeigt.

bewirkten, oder ob sie durch Zufuhr von nichtgonadotropen, lebenerhaltenden Nebennierenrinden-Extrakten überlebten, — die er damals kaum getrennt gehabt hat, — und ob er dann die Atrophie der Genitalien nur auf eine allgemeine Körperschwächung zurückführen will, anstatt auf den Ausfall einer innersekretorischen Funktion.

Kuß, Keowen und Seyle bemerken: der Diöstrus von Tieren nach Nebennierenverlust sei nur ein Ausdruck allgemeiner Schwäche, nicht hormonal bedingt. Kroe und Martin fanden nach Epinephrektomie einen Körpergewichtsverlust, der bis zum Tode 13—35 % betrug. In 92 % der Tiere sistierte der Oestrus. Auf Injektion von Nebennierenrinden-Extrakt setzte der Zyklus wieder ein, sobald das Körpergewicht annähernd die Norm wieder erreichte.

Nach allen diesen Arbeiten scheinen die Ovarialveränderungen und das Sistieren des östrischen Zyklus nach Nebennierenexstirpation mehr eine Folge allgemeiner Körperschwäche als durch Hormonmangel bedingt. Wenn nach Zondek „durch Implantation von Nebennieren-Rinde und -Mark der Oestrus nicht ausgelöst" werden konnte und wenn Corey bei Zufuhr von Nebennierenrindenextrakt nach anfänglich erhöhter Aktivität und Brunstreaktion (bei geschlechtsreifen! Ratten) bei dauernder Extrakt-Zufuhr eine Oestrushemmung fand, andrerseits auch Epinephrektomie zur Unterdrückung des Oestrus führte, so muß man wohl das Letztere auf allgemeine Schwächung zurückführen, das Erste aber — wie wir im folgenden sehen werden — auf eine synergistische Funktion von Nebennierenrinde und Korpus-Luteum, wobei Oestrushemmung durch den Antagonismus von Follikelhormon und Korpus-Luteum-Hormon zu erklären wäre.

Reiß berichtet von seinen Versuchen: „Wir untersuchten, welche Rolle das endogen gebildete Rindenhormon bei der vom Vorderlappen ausgehenden Sexualreifebeschleunigung spielt. Es zeigte sich, daß Zufuhr von Sexualreifehormon, die bei weiblichen Ratten nach Follikelreife eine weitgehende Luteinisierung des Ovars herbeiführten, bei aus dem gleichen Wurf stammenden, aber kurze Zeit vor der Behandlung epinephrektomierten Ratten nur eine Follikelreifung, jedoch nie oder fast nie eine Luteinisierung auszulösen vermögen. Das endogene Nebennierenrinden-Hormon hat also eine sichere Beziehung zur Korpus-Luteum-Entwicklung im Ovar."

Auf die rein histologische Aehnlichkeit von Nebennierenrinde und Korpus-Luteum-Graviditatis haben schon Mulon und Wallart hingewiesen; ersterer charakterisiert das Korpus-Luteum verum als „temporäre Nebennierenrinde".

Nach Hiroyuki scheint bei schwangeren Ratten, die mit einer Emulsion von Ratten-Nebennieren-Rinde oder durch Nebennieren-Transplantation in die Bauchhöhle behandelt wurden, eine Verlängerung der Schwangerschaftsdauer aufzutreten. Einem Uebergewicht des gonadotropen Hypophysenvorderlappenhormons in der ersten Hälfte der Schwangerschaft folgt ein Anstieg und Ueberhandnehmen des Follikelhormons in der zweiten Hälfte, was in enger Beziehung zur Sensibilisierung der Uterusmuskulatur steht.

„Das Follikelhormon verfügt nämlich über die spezifische Eigenschaft, den Tonus und die Kontraktionsfähigkeit der Gebärmutter zu steigern und diese gegen die Wirkung des Hypophysenhinterlappens zu sensibilisieren" (Arvay). Mit steigender Follikelhormonmenge und zunehmender Kontraktionsbereitschaft der Uterusmuskulatur kommt es zu dem „Augenblick, in welchem die unausgesetzt gesteigerte Kontraktilität des Uterus und dessen Pituitrinempfindlichkeit jene Reizschwelle überschritten haben, über welche hinaus das im Organismus vorhandene Hypophysenhinterlappen-Hormon schon seine Wirkung zu entfalten imstande ist" und die systematischen Uteruskontraktionen einsetzen*). — Ist nun wie Hiroyuki fand, bei Zufuhr von Nebennierenrinden-Stoffen während der Schwangerschaft der Geburtstermin verzögert, was läge näher, als daß das Nebennierenrinden-Hormon die Wirkung des Korpus-Luteum-Hormons unterstützte und die Sensibilisierung der Uterusmuskulatur durch Follikelhormon hintanhielte.

Im Gegensatz hierzu steht eine Bemerkung von Britton und Kline, nach der sie durch Rindenextrakt beim schwangeren Tier Wehen auslösen und die Schwangerschaft beenden konnten. In wieweit solche Wehenauslösung aber mit dem Reiz der Injektion an sich ohne Spezifität des Extraktes zusammenhängt, könnten nur eigens darauf gerichtete Versuche ergeben.

Sonst berichten dieselben Autoren, daß schon nach einseitiger Epinephrektomie bei schwangeren Katzen häufig Abortus oder Tod der Jungen in den ersten Lebenstagen infolge des Unvermögens der Muttertiere, die Jungen zu stillen, zu finden sei. Entfernung von eineinhalb Nebennieren

*) Es ist wohl einleuchtend, daß besagtes gonadotropes HVL-Hormon, das die erste Hälfte der Schwangerschaft beherrscht, nicht das sogenannte Prolan A: Follikelreifungshormon ist, das erst bei seinem Verschwinden eine Mehrproduktion an Follikelhormon zur Folge hätte, sondern daß es sich im Wesentlichen um das sogenannte Prolan B: Luteinisierungshormon handeln muß, das auch eine starke Hormonproduktion des Corpus Luteum bewirkt. Denn letzteres ist ja bekanntlich zum Schutze der Schwangerschaft nötig. Man könnte mir hier entgegnen, das vermehrte Hypophysenvorderlappen-Hormon sei solange nötig, wie das Ovar das Follikelhormon produzieren müsse, dagegen mit Uebernahme der Follikelhormonproduktion durch die Placenta, nehme das HVL-Hormon ab. Dann müßten aber auch in der ersten Hälfte der Schwangerschaft entsprechende Mengen Follikelhormon nachweisbar sein.

bewirke stets Abortus bei Lebenserhaltung der Muttertiere. Bei der Ratte sind die Verhältnisse durch die zahlreichen accessorischen Nebennieren unklarer; immerhin hat einseitige Epinephrektomie auch dort längere oder dauernde Sterilität zur Folge. Gerade das abortieren der Katzen ließe sich gut in Zusammenhang mit einer verminderten Korpus-Luteum-Hormonproduktion bringen.

Dem widerspricht anscheinend Engelhardt: „Schwangere Hündinnen überleben die Nebennieren-Exstirpation wesentlich länger als normale." Aber dabei ist nichts über die Veränderungen der Schwangerschaft durch die Epinephrektomie gesagt, d. h. nichts über die Beziehungsrichtung Nebenniere → Ovar, sondern höchstens über die Ovar → Nebenniere.

Ich glaube sogar, daß auch das von Britton und Kline gefundene Ueberleben der Katzenmuttertiere nach Entfernung von eineinhalb Nebennieren mit Engelhardt so zu erklären ist, daß das Korpus-Luteum stellvertretend für den Ausfall des Rindenhormons eintreten kann. Ob dabei dies vikariierende Eintreten für einander nur in der innerhalb des Lipoidstoffwechsels anscheinend synergistischen Rolle ihrer Hormone begründet ist, bleibt ungeklärt.

Ich möchte aber darauf hinweisen, daß der Abort der Katzen von Britton und Kline nach Exstirpation von eineinhalb Nebennieren und die längere Ueberlebensdauer schwangerer Hündinnen nach Nebennieren-Exstirpation nach dem Zeitpunkt der Exstirpation betrachtet werden müssen; wenn im ersten Falle bei früher Exstirpation das Korpus-Luteum bzw. die Plazenta noch nicht allein den Fortgang der Schwangerschaft erhalten konnten, könnte im zweiten Fall bei späterer Exstirpation der Nebenniere das Korpus-Luteum bevorzugt in der Lage sein, die Nebennierenfunktion (besonders die hormonale Steuerung des Lipoidstoffwechsels) teilweise und zeitweise zu ersetzen.

Immerhin erreichte Engelhardt durch Nebennieren-Rinden-Lipoid-Injektionen an virginellen Kaninchen Uterushypertrophie und Sekretionsphase. Andere Lipoidauszüge aus Plazenta und Leber wirkten auch wachstumsteigernd auf den Uterus, bewirkten aber nicht die Sekretionsphase. Ob die Cholesterinabkömmlinge als solche für diese Uteruswirkung in Frage kommen, ist trotzdem noch ungeklärt.

In der Beurteilung der Hypertrophie der Nebenniere während der Schwangerschaft muß man sehr vorsichtig sein. Arbeiten von Frank und Kaften, wie von Hübner, die auf eine Hypertrophie der Nebenniere während der Schwangerschaft hinweisen, berichten gleichzeitig von Lipoidämie oder von Lipoidvermehrung in der Nebennierenrinde. Welche stets zu beachtende Fehlerquelle die Beziehungen der Nebennierenrinde zum Lipoidstoffwechsel überhaupt für hormonale Untersuchungen mit sich bringen, mag aus folgender Bemerkung von Reiß hervorgehen:

(S. 155 ff.) „Weiter ist auffallend, daß bisher viele mittelbare Ursachen für eine Hypertrophie der NR beschrieben wurden, daß aber bei genauer Betrachtung der Versuchsbedingungen durchwegs ein gemeinsames Moment — nämlich die Vermehrung des Blutcholesterinspiegels — gegeben ist. Es erscheint daher naheliegend, diesen Faktor als den primären bei allen Hypertrophien der NR anzusehen. So z. B. wäre es möglich, daß selbst die kompensatorische Hypertrophie der Nebenniere auf dem Wege der häufig schon nach Exstirpation einer Nebenniere auftretenden Blutcholesterinvermehrung zustande käme. Auch die synkaino-genetische Hypertrophie der Nebenniere menschlicher Feten ließe sich auf den in der Gravidität bestehenden hohen Cholesteringehalt der Mutter zurückführen. H. S t e r n b e r g (Zieglers Beitr. 60, p. 91, 1915) hält die in der Gravidität bestehende Hypertrophie der Nebenniere gleichfalls für eine Folge der Schwangerschaftcholesterinämie. L a q u e u r (Verh. pharm. Kong. Würzbg., 1927, und Arch. f. Pharm. u. Path. 128, 1928) beschreibt die Hypertrophie der Nebennierenrinde nach lange dauernder Injektion von Brunsthormon, während M o r i und R e i ß zeigen konnten, daß die Applikation von Brunsthormon zu einem Anstieg des Blutcholesterinspiegels führt. E v a n s und ebenso auch R e i ß und L a n g e n d o r f beobachteten eine Hypertrophie der Nebennieren nach Applikation von HVL-Hormon. Diese Behandlung verursachte aber nach R e i ß und L a n g e n d o r f auch einen Anstieg des Blutcholesterinspiegels. Endlich geht auch die bei B-Avitaminose beschriebene Hypercholesterinämie mit einer mächtigen Hypertrophie der Nebennierenrinde einher.

Die Hypertrophie der Nebennierenrinde kann also in vielen Fällen als die Anpassungsform der NR an die gesteigerten Ansprüche eines gestörten Lipoidstoffwechsels aufgefaßt werden."

Es fällt schwer, die Angaben von A n d e r s o n, D o r o t h y und K e n n e d y hiermit zu verbinden, die wohl ein Schwanken des Nebennierengewichtes während des Brunstzyklus fanden, jedoch eine Hypertrophie der Nebennierende während der Schwangerschaft bei Ratten, Mäusen, Maulwürfen, Kaninchen und Katzen glauben ablehnen zu müssen. Dieser Widerspruch zu den oben zitierten Autoren, die eine Hypertrophie der Nebennieren während der Gravidität beim Menschen fanden, mag seine Erklärung in der Lipoidämie der Schwangeren haben.

Aus der großen Anzahl von Experimentalarbeiten über die B e e i n f l u s s u n g d e r G o n a d e n d u r c h N e b e n n i e r e n r i n d e n - P r ä p a r a t e oder N e b e n n i e r e n i m p l a n t a t i o n sei hier ein kurzer Ueberblick gegeben: daß ein Erfolg auf diesem Wege zu erwarten ist, erscheint allerdings von vorneherein unwahrscheinlich, da wohl erst eine Stimulierung durch die Hypophyse oder durch die Gonaden die Nebennierenrinde zu ihrer gonadotropen Funktion anregen müssen.

Loos und Rittmann führen in ihrer ausführlichen Literaturbesprechung an männlichen Tieren durch Rindenextraktbehandlung erzeugte positive Ergebnisse an bei: Hoskins, der vergrößerte Hoden fand, Herwerder, der eine Förderung der Geschlechtsreife und der Vermehrungsgeschwindigkeit bei Daphnia puler sah, Adler, der bei mit Nebennierenrinden-Adenom gefütterten Kaulquappen diese sich nur zu männlichen Tieren entwickeln sah, Mc. Kinley und Fisher, die an Ratten vergrößerte Hoden fanden, Castaldi, der Vergrößerung von Meerschweinchenhoden sah, Eaton, Insko, Thompson und Childester, die an jungen Leghornhähnen vorzeitige Geschlechtsreife nachwiesen und Herwer, der ebenfalls bei Ratten beschleunigte Geschlechtsentwicklung beschreibt. - Klein beschreibt nach Behandlung jugendlicher männlicher Ratten mit einem Kochsalzextrakt der Nebennierenrinde eine „Förderung der Ausbildung der männlichen Geschlechtsorgane". Grollmann und Howard können über eine 20 %ige Gewichtszunahme der Hoden junger Ratten durch Nebennierenrinden-Extrakte berichten. — Corey und Britton injizierten weißen Ratten Swingle-Extrakt und fanden Frühreife.

Connor behandelte ebenfalls Ratten mit demselben Extrakt (Swingle) mit negativem Ergebnis. — Amson, der außer mit Testispräparaten seine Tiere mit Kortisupren spritzte, beschreibt sogar eine eindeutige Hemmung der Entwicklung. - Auch Simpson, Kohn-Speyer und Korenchesky sind mit einem sicher wirksamen, d. h. lebenerhaltenden Nebennierenrinden-Extrakt nicht in der Lage, die Keimdrüsen zu vorzeitiger Tätigkeit anzuregen.

Zusammenfassend muß ich sagen, daß trotz der überwiegend positiven Reaktion auf Nebennierenrinden-Extrakte bei männlichen Tieren doch das Ergebnis keineswegs eindeutig ist; am bezeichnendsten dafür ist vielleicht, daß so bedeutende Forscher wie Corey und Britton auf der einen Seite und Connor auf der anderen mit demselben Swingle-Extrakt an Ratten gerade entgegengesetzte Ergebnisse erzielten. Das Alter der Versuchstiere entzieht sich allerdings meiner Kenntnis.

Die Einwirkung von Nebennierenrinden-Extrakten auf das weibliche Genitale ist — außer den oben angeführten Gründen - noch vorsichtiger zu beurteilen wegen der starken Reaktion von Uterus und Ovarien auf Lipoide. Immerhin ist nicht anzunehmen, daß Luteinisierung sich auf eine reine Lipoidwirkung zurückführen lassen wird.

Atwell fand nach zweimonatiger Cortinbehandlung beginnend im 5. Lebensmonat eine Förderung der Kaulquappenovarien von rana silvatica. Migliavacca brachte infantile Mäuse binnen 10—14 Tagen durch das wasserlösliche Cortigen zu einer allge-

meinen Hypertrophie des Genitales mit Luteinisierung unreifer Follikel. Corey und Britton bewirkten durch wiederholte Cortin-Injektionen an jungen Tieren Frühreife. Cajida und Hellbaum beschreiben Follikelwachstum und Corpus-Luteum-Bildung nach Behandlung infantiler Ratten mit Pyridinextrakten der Nebennieren. Winter, Reiß und Bálint epinephrektomierten infantile Ratten und konnten bei diesen – im Gegensatz zu den nichtepinephrektomierten Kontrolltieren – fast niemals Luteinisation feststellen. Weiterhin sei Asher zitiert, der über sonstige Versuche berichtet (S. 73): „Diesen Beobachtungen ist noch anzureihen, daß bei Tauben ein frühes Eintreten der Geschlechtsreife nach Implantation von Nebenniere gefunden wurde (Riddle, Physiol. Rev. **11**, 63, 1931). Ein indirekter Beweis für den Einfluß der Nebenniere auf die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale liegt darin vor, daß bei Kastration und Implantation von heterosexuellen Drüsen die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale durch das Vorhandensein der Nebenniere gefördert wird (Kishikawa, Biochem. Ztschr. **163**, 176, 1925).

Es sind eine ganze Reihe von Versuchen mit Verfütterung von Nebennieren an Kaulquappen, Ratten und Meerschweinchen gemacht worden; öfters wurde beobachtet, daß die gefütterten Tiere stärker wuchsen und namentlich die Ovarien und Hoden (ausführliche Literatur Gubernatsch, Entwicklung und Wachstum, Handb. d. inneren Sekretion, Bd. 2, 1930). Den Fütterungsversuchen fehlt die nötige Beweiskraft, da erstens die reichliche Zufuhr von Nebenniere toxische Folgen haben kann, und zweitens der unspezifische Fütterungseffekt sich nicht einwandfrei hat ausschließen lassen. Erst im Zusammenhang mit den Erfahrungen, die bei Anwendung von Rindenpräparaten gemacht wurden, lassen sich die genannten Beobachtungen im positiven Sinne verwerten."

Ueber negative Ergebnisse durch Nebennierenrinden-Extraktbehandlung berichten R. A. Chleghorn (nach Loos und Rittmann), der nach Swingle-Pfiffner-Extrakten weder Hodenwachstum noch einen Einfluß auf die Scheidenöffnung beobachten konnte, wie auch Hartmann, Browell und Lockwood, daß die Brunst der weißen Ratten durch Cortin gehemmt werde. Müller war einer der ersten, der zum Zweck der Hyperinterrenalisierung infantile weibliche weiße Ratten Monate hindurch (bis zu 6 Monaten) alle 2–3 Tage mit 0,5 ccm eines eigens hergestellten Kochsalzextraktes der Nebennierenrinde behandelte. „Es entstand ein typisches Bild infolge der Hyperinterrenalisierung bestehend in einem starken Zurückbleiben der Entwicklung der äußeren und inneren weiblichen Geschlechtsorgane." Klein bestätigt bei gleicher Versuchsanordnung Müller's Ergebnis. Kaplan be-

stätigt ebenfalls die Müller'schen Befunde, wobei er im Gegensatz zu Klein, der eine Förderung der männlichen Geschlechtsorgane fand, bei männlichen und weiblichen ein Zurückbleiben der Geschlechtsentwicklung sah. Er sucht besonders die Einwirkung der Lipoidextrakte im Gegensatz zu den sonstigen festzustellen und sagt: „Eine stärkere Entwicklung der Genitalorgane im Vergleich zu den Kontrolltieren ist nur bei den lipoidhaltigen Extrakten zu beobachten und hier eigentlich nur bei den männlichen Tieren."

Loos und Rittmann transplantieren Nebennieren gleichartiger Tiere zur Ausschaltung fehlerhafter oder nichtvollständager Nebennierenrinden Extrakte. In ihrer diesbezüglichen Literaturbesprechung weisen sie hin auf Rice und Stifter, die durch Transplantation eine frühere Eröffnung der Scheide beobachteten, Marx, die eine verstärkte Ausbildung des Prostatarudimentes fand (aber auch bei den Kontrolltieren im gleichen Käfig, was sie durch Anfressen der Uebertragungsstellen des Harnes und Kotes erklärt), Riddle und Minura, die eine beschleunigte Legetätigkeit und vergrößerte Hoden bei Tauben sahen und im Gegensatz zu diesen positiven Ergebnissen Siegert, der bei Meerschweinchen eine Hemmung der Eibläschenreifung und der Brunst beschreibt. — Loos und Rittmann selbst hatten keine eindeutigen Ergebnisse, sagen aber: „Man könnte unsere Versuche als eine Bestätigung mancher Angaben des Schrifttums ansehen, welchen zufolge der Nebennierenrinde eine männlichkeitshemmende weiblichkeitsfördernde Wirkung zukomme. Wir wollen aber einen solchen Schluß nicht ziehen" wegen der widersprechenden Literatur. Ihre Injektionsversuche waren negativ.

Grollmann und Howard konnten an Rattenweibchen nach Nebennierenrinden-Extraktgaben keine verfrühte Scheidenöffnung und auch keine Beeinflussung des Oestruszyklus feststellen.

Hicks und Mathers betonen, daß eine Beziehung der Nebennieren zu den Gonaden nur in Zusammenhang mit der zyklischen Ovarialtätigkeit aufgefunden werden kann, d. h. daß man die Hypophyse als gonadotropes Organ nicht bei derartigen Untersuchungen einfach unberücksichtigt lassen kann, zumal auch die Nebennieren in einer Wechselbeziehung zur Hypophyse wie zu den Gonaden stehen. Sie behandelten infantile epinephrektomierte Kapuzenratten (mus norwegicus) mit Prolan und Cortin. Die ausgedehnte Luteinisierung erschien durch Corticalextrakt nicht beschleunigt. Winter fand an Kaninchen nach Nebennierenrinden-Extraktbehandlung eine Größenzunahme des Uterus ohne Schleimhautveränderungen, im Gegensatz zu Engelhardt, der die Sekretionsphase sah.

Zum Schluß dieser Literaturbesprechung, die keinen Anspruch auf Vollständigkeit macht, sei noch erwähnt, daß Connor im Gegensatz zu

Corey und Britton mit Cortin keine Genitalwirksamkeit erreichte, weder an weiblichen jungen Ratten noch an eierlegenden Hühnern. Mit wässrigen Extrakten konnte er bei geschlechtsreifen Hühnern stets Degeneration der Ovarien mit Aufhören der Ovulation hervorrufen und bei Ratten ein Sistieren des Zyklus bewirken. Connor meint: „daß in der Nebennierenrinde eine Substanz enthalten ist, die die geschlechtliche Aktivität reifer Tiere stört. Dagegen kann der Swingle-Lipoid-Extrakt zwar das Leben epinephrektomierter Tiere verlängern, bzw. erhalten, er enthält aber nicht den geschlechtswirksamen Anteil der Nebenniere."

Es erscheint mir unmöglich, diese widersprechenden Ergebnisse nach einem Gewichtspunkt zu ordnen. Im ganzen mag aber aus den Arbeiten hervorgehen, daß die Reaktion am männlichen Genitale, die vorwiegend in einer Hodenvergrößerung besteht, keine spezifische Nebennierenwirkung zu sein braucht; während man die positiven Ergebnisse von Migliavacca, Corey und Britton, wie Casida und Hellbaum an weiblichen Tieren bis zur Luteinisierung der Follikel kaum auf unspezifische Reize zurückführen kann. Wie auch aus den klinischen Befunden hervorgehen wird, läßt sich eine gegenseitige Beeinflussung von Nebennieren und Ovarium einfach nicht bestreiten. Allerdings darf man nicht annehmen, daß das Corpus-Luteum-Hormon und der gonadotrope Nebennierenrinden-Wirkstoff identisch seien. Wozu sollte der Körper zu einer Funktion zwei so komplizierte Systeme haben? Andrerseits scheint es nach Zondek am wahrscheinlichsten, daß die Nebennierenrinde in irgend einer Weise, sei es nur durch einen Zusatzfaktor zum Follikelreifungs-Hormon oder zum Follikelhormon, sei es auf einen hypophysären Reiz hin oder auf einen ovariellen, an der Luteinisierung beteiligt ist. —

Anmerkung: Ich gebe anschließend in Anlehnung an eine von Eng (Ztrbl. f. Gyn. 1934, S. 2840 2848) veröffentlichte schematische Uebersicht über die experimentelle Nebennieren Extrakt Behandlung noch einmal schematisch die bisher beschriebene Literatur wieder.

Verfasser	Extrakt	Tägl. Dosis	Versuchstier	Ergebnis
An männlichen Tieren mit positivem Ergebnis				
Hoskins				vergrößerte Hoden
Herwerder			Daphnia pulex	Förderung der Geschl.-Reife u. d. Vermehrungsgeschw.
Adler	NR-Adenom-Fütterung		Kaulquappen	es entwickeln sich nur männl. Tiere
Mc. Kinley u. Fisher			Ratten	Hodenvergrößerung
Castaldi			Meerschweinchen	Hodenvergrößerung
Eaton, Insko, Thomson, Childester			junge Leghornhähne	vorzeitige Geschl. Reife
Hewer			Ratten	beschleun. Geschl. Entw.
Klein	Kochsalz-Extr.		jugendl. Ratten	Förder. d. Hodenausbild.
Grollmann u. Howard	NR-Extr.		junge Ratten	20%ige Gew. zunahme d. Hoden gegenüber d. Kontrollen
Corey u. Britton	Swingle-Extr.		weiße Ratten	Frühreife
Asher u. Klein (nach Eng)	Swingle-Extr.	4 subcutan	infantile Ratten	beschleun. Sex. Reife d. männl., verzög. der weibl. Tiere
An männlichen Tieren mit negativem Ergebnis				
Connor	Swingle-Extr.		Hühner, weiße Ratten, männl. u. weiblich	Degenerat. d. Ovar. b. reifen Hühnern, keine Frühreife, Sistieren d. Zykl. b. Ratten
Amson	Cortisupren			Hemmung d. Entwicklung
Simpson, Kohnspeyer, Korenchesky	NR-Extr.			keine vorzeitige Keimdrüsentätigkeit
An weiblichen Tieren mit positivem Ergebnis				
Engelhard	NR-Lipoide			Sekretionsphase
Atwell	Cortin	2 Monate lang	5 Monate alte Kaulquappen von rana silvatica	Förderung d. Ovarien
Migliavacca	Cortigen	10—14 Tage lang	infant. Mäuse	Genitalhypertrophie und Luteinis. unreifer Follik.
Corey	Cortin		junge Tiere	Frühreife

Verfasser	Extrakt	Tägl. Dosis	Versuchstier	Ergebnis
Casida u. Hellbaum	Pyridin-Extr. der N.		infant. Ratte	Follikelwachst. u. Corp. Luteum-Bildung
Winter, Reiß, Bálint	—		epinephrektomie infant. Ratten	fast nie Luteinis. im G… gensatz zu Kontroller
Riddle	Nn-Implantation		Tauben	vorzeitige Geschl. Reife
An weiblichen Tieren mit negativem Ergebnis				
Chleghorn	Swingle-Extr.			kein Hodenwachst., ke… Einfluß auf Scheiden… eröffnung
Hartmann. Browell Lockwood	Cortin		weiße Ratten	Brunst gehemmt
Müller	Kochsalz-Extr. der N	bis zu 6 Mon. alle 2—3 Tage 0,5 ccm	infantile weiße Ratten	Zurückbleiben der En… wickl. d. inneren un… äußeren Geschl.-Organ…
Kaplan	Lipoid-Extr.			kaum wermehrte Gesch… entwickeln besond. b… männl. Tieren
Grollmann u. Howard	NR-Extr.		Ratten	keine verfrühte Sche… deneröffn., keine Östrus-beeinflussung
Hicks u. Mathers	Prolan + Cortin		infant. epineph. Kapuzenratten	Luteinisierung nicht b… schleunigt durch Corti…
Winter	NR-Extr.		Kaninchen	Uterushyperplasie ohn… Schleimhautveränderungen
Atwell (nach Eng)	Swingle-Extr.	0,5—2,0 subcut.	hypophysektom. infant. Ratten	keine Wirkung auf di… Sexualorgane
Nebennieren-Transplantation				
Loos u. Rittmann				nicht eindeutig
Nicke u. Stifter				frühe Eröffn. d. Scheide
Marx				verstärkte Ausbild. d. Prostatarudiment
Nice u. Stifter				Tauben: beschl. Legetätigk. vergr. Hoden…
Siegert				Meerschwein Hemmung d. Eibläschenbild… u. d. Brunst

Nebennieren und Hypophyse.

Unter den Beziehungen, die die Hypophyse zu fast allen endokrinen Drüsen hat, nehmen die zu den Nebennieren einen besonderen Raum ein, einmal wegen der Lebenswichtigkeit der Nebennieren, die bei Fortfall des hypophysären Reizes atrophieren und so bei einer Hypophysenstörung zur Todesursache werden können (Simmonds'sche Kacherie), aber auch, weil unzweifelhaft eine Einwirkung auch der Nebennieren auf die Hypophyse vorliegt.

Thaon sah unter vier Fällen von Morbus Addison zweimal eine Hypertrophie der Hypophyse. — Gauchler und Roussy, wie Ballet und Laignel-Lavastine haben bei Akromegalie eine Hypertrophie der Nebennieren, besonders der Rinde, feststellen können. Evans fand nach Injektionen von Hypophysenvorderlappen-Extrakt Nebennierenhypertrophie. —

Nach Ausschaltung der drüsigen Hypophysenanlage bei Kaulquappen beobachteten Smith und Allan eine starke Verminderung der Nebennierengröße.

Anselmino, Hoffmann und Herold berichten, daß Hypophysen-Exstirpation — neben Keimdrüsen- und Schilddrüsen-Atrophie — zu hochgradiger Atrophie der Nebennierenrinde führt. „Umgekehrt zeigte Philip Smith, daß die atrophische Nebennierenrinde seiner hypophysenlosen Tiere durch intramuskuläre Einpflanzung von frischem Vorderlappengewebe wiederhergestellt werden kann; Evans, Pencharz, Meyer und Simpson (1932) gelang dann der Nachweis, daß auch Injektionen von Extrakten aus Hypophysenvorderlappen die Atrophie der Nebennierenrinde zu beseitigen vermögen."

Da vor allem neben der Hypophyse auch die Keimdrüsen und die Schilddrüse auf die Nebennierenrinde einwirken, arbeiteten Anselmino, Hoffmann und Herold an: infantilen, kastrierten, weiblichen Mäusen, die während der Behandlung keine Kastrationsfolgen zeigten. Sie bekamen an 4 Tagen im Ganzen 7 Injektionen von Vorderlappenauszügen. Die am 5. Tag getöteten Mäuse wiesen eine 1,5- bis 2fache Verbreiterung der Nebennierenrinde auf, die sich hauptsächlich an der zona fasciculata, weniger an der zona glomerulosa und garnicht an der zona reticularis zeigte. Sie fanden neben Größenzunahme der einzelnen Zellen auch Zellvermehrung, vor allem eine erhebliche Zunahme der Lipoidstoffe bei einer starken Hyperämie der Rindenkapillaren.

Das corticotrope Hypophysenvorderlappen-Hormon findet seinen histologischen Ausdruck in einer Verbreiterung der zona fascikulata und zona glomerulosa mit erheblicher Einlagerung von Fett- und Lipoidsubstanzen, „während die gonadotropen Hormone vorwiegend auf die zona retikularis wirken".

Schenk beschreibt, daß er an Meerschweinchen nach Behandlung mit Hypophysenvorderlappen-Hormon die gleichen Erscheinungen wie Anselmino, Hoffmann und Herold fand: „Vergrößerung des Organs", „Auftreten von verschiedengroßen Vakuolen" (Lipoidsausfällungen durch Alkoholfixierung!) die „ausschließlich die zona fascikulata der Nebennierenrinde" betrafen. Reiß sagt: „Heute glauben wir annehmen zu können, daß die im späten Stadium der Hypophysektomie auftretende Kacherie auf das Versagen der Nebennierenrinden-Funktion zurückzuführen sei." Diese Kacherie läßt sich nach Evans durch Wachstumshormon beheben, ebenso kann man sie aber durch Zufuhr von Nebennierenrinden-Hormon heilen (Atwell).

Atwell konnte an hypophysektomierten Ratten die charakteristischen Nebennierenmangel-Symptome durch Cortin bessern, ohne daß bei diesen Tieren die Atrophie der Schilddrüse, der Nebennieren und der Keimdrüsen oder der Wachstumsstillstand beeinflußt wurden. Eine Wachstumshemmung beschreibt Ferrei de Mira nach Erstirpation einer Nebenniere.

Ebenso macht Lucke die Angabe, er habe nach einseitiger Epinephrektomie und Durchtrennung der Nervenfasern der anderen glandula suprarenalis eine ausgesprochene Wachstumshemmung von der Art des hypophysären Zwergwuchses beobachtet. Daraus wird theoretisch abgeleitet, daß die Nebennierenrinde auf hypophysären Reiz hin einen wachstumsteuernden Einfluß über das vegetative Nervensystem ausübt.

Reiß, Bálint, Oestreicher und Aronson lehnen als Test für eine Einwirkung der Hypophyse auf die Nebennierenrinde sowohl Gewichts- wie die Rindenbreitenmessungen ab; denn sie fanden als spezifischen Test des corticotropen Wirkstoffs der Hypophyse die sudanophile Zone:

„Wenige Tage nach Hypophysektomie entwickelt sich in der Nebenniere von Ratten eine breite, sudanophile Zone, die durch den corticotropen Wirkstoff des Hypophysenvorderlappens rückgängig gemacht werden kann. Diese Zone und die Restitution wird nach den bisherigen Erfahrungen als spezifisch für die Hypophysektomie und den corticotropen Wirkstoff angesehen."

Ueber die umgekehrte Einwirkung der Nebennieren auf die Hypophyse liegen weniger Arbeiten vor. Martin bemerkt allgemein; daß Epinephrektomie männlicher normaler und kastrierter Ratten das zytologische Bild des Hypophysenvorderlappens verändere und eine Abnahme der Hypophyse an Sexualhormon bewirke. Verfasser glaubt, daß Rindenmangel sich auf dem Umwege über die Hypophyse am Ovar auswirke.

Hiroyuki, der durch Nebennierenrinden-Extrakt eine gewisse Virilisierung mit gleichzeitig prägraviden Veränderungen am Uterus bewirken konnte, sagt: die Nebennierenrinde war verdickt, im Hypophysenvorderlappen waren die Hauptzellen vermehrt. — Auch Winter beschreibt nach Nebennieren-Extrakt-Behandlung seiner Kaninchen: Hauptzellenvermehrung im Hypophysenvorderlappen. — Kutz, Koewe und Seyle fanden nach Epinephrektomie eine Verminderung der Eosinophilen in der Hypophyse.

Shumacker und Firor berichten: Nebennierenmangel bedingt anatomische Veränderungen der Hypophyse, die charakterisiert sind durch eine Herabsetzung der Zahl der normalen basophilen Zellen des Vorderlappens. Die Hypophysen nebennierenloser Tiere erweisen sich — außer der histologisch festgestellten Verminderung der basophilen Zellen — im Implantationsversuch in ihrer Keimdrüsen fördernden Wirkung beeinträchtigt. Vorderlappentransplantate lösen bei nebennierenlosen, weiblichen Ratten den Oestrus aus, verhindern die Genitalatrophie, steigern das Genitalwachstum und fördern die Sexualreife.

Hicks und Mathers schreiben: „Die oxyphilen Zellen des Hypophysenvorderlappens werden durch die Adrenalektomie beeinflußt." Die Hypophyse stellt ihre Hormonproduktion danach ein, sodaß es zum Sistieren des ovariellen Zyklus kommt. Der Nebennierenausfall bleibt durch Hypophysenvorderlappen-Injektionen unverändert „und man glaubte daher, daß die Wirkung (der Nebennieren) auf die Ovarien über die Hypophyse ginge".

Thaddea schließt sich dieser Meinung an, wenn er sagt: „Zwischen Nebennierenrinde und Keimdrüse, zwischen Hypophysenvorderlappen und Nebennierenrinde bestehen innige Wechselbeziehungen. Das Rindenhormon beeinflußt die Keimdrüsenfunktion auf dem Umwege über die Hypophyse, und zwar deren Vorderlappen im Sinne einer Hormon-Mehr- oder -Anders-Produktion, um so mehr, als nach Rindenextraktzufuhr die Hauptzellen im Hypophysenvorderlappen histologisch vermehrt gefunden werden. . . . . Es scheint so, als ob die Wirkung des Nebennierenrinden-Hormons zum mindesten recht ähnlich ist. Aehnlichkeiten bestehen zwischen Prolan und Nebennierenrinden-Hormon in der Vergrößerung des Uterus und in der Veränderung der Brustdrüse, die im Sinne einer Proliferation beeinflußt werden."

Dagegen berichtet Migliavacca, der mit Cortigen massive Luteinisation sah, daß dies Ergebnis nach Funktionsausschluß der Hypophyse durch Röntgenstrahlen nahezu unverändert blieb. Daraus schließt er, daß Cortigen nicht auf dem Umwege über die Hypophyse auf die Ovarien wirke.

Neben dem sicher von Anselmino, Hoffmann und Herold nachgewiesenen corticotropen-Hypophysenhormon ist die Frage offen, ob das gonadotrope Nebennierenrinden-Hormon über die Hypophyse oder direkt auf die Gonaden wirkt. Nach den vorliegenden Arbeiten scheint es sowohl auf den Hypophysenvorderlappen wie auf die Gonaden direkt und indirekt zu wirken.

Lippors, der jugendliche weiße Ratten von 90—120 g Gewicht mit Cortin behandelt, sagt über die dadurch bewirkten histologischen Veränderungen des Hypophysenvorderlappens: „Die basophilen Zellen waren aber sicher bei den Cortintieren nicht vermehrt. Es konnte auch die Beobachtung Hiroyuki's, der nach Behandlung weißer weiblicher Ratten mit einer Emulsion aus Nebennierenrinde oder durch Implantation von Nebennieren eine Vermehrung der Hauptzellen im Vorderlappen fand, bei unseren mit Cortin-Degewop behandelten Tieren nicht bestätigt werden. . . . ich legte mir die Frage vor, ob das basophile oder eosinophle (acidophile) Verhalten der Vorderlappenzellen ein Ausdruck dafür ist, daß grundsätzlich verschiedene Epithelarten vorliegen, oder man nur verschiedene Funktionszustände ein und derselben Epithelzelle anzunehmen hat. Benda (Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere, S. 333, Bln. 1931) hat gezeigt, daß die Basophilen auch mit Farbstoffen färbbar sind, welche keinen basischen Charakter haben. Bei den von Lehmann (Virch. Arch. 1928, **268**, 346 u. Arch. ges. Pflüger 1927, **216**, 729) angestellten Versuchen war die Umwandlung von Hauptzellen in Schwangerschaftszellen und die von Kastrationszellen zu Hauptzellen durch Keimdrüsenhormon gelungen. . . . Jede der beiden Chromophilenarten geht aus der Hauptzelle hervor, während eine direkte Weiterentwicklung von Acidophilen zu Basophilen und umgekehrt nicht vorkommt. Ich bin der Ansicht, daß in der Eosinophilie oder Basophilie der Hypophysenvorderlappen-Epithelien nur der Ausdruck eines jeweiligen Funktionszustandes zu erblicken ist."

Daß im Hypophysenvorderlappen nicht nur ein corticotropes Hormon produziert wird, sondern dazu noch ein adrenalotropes, beschreiben Anselmino, Hoffmann und Herold, die eine Substanz im Hypophysenvorderlappen abtrennen konnten, „die einen histologisch nachweisbaren Einfluß auf das Nebennierenmark ausübt, und die mit dem corticotropen Hormon nicht identisch ist. . . . Diese Veränderungen sind gekennzeichnet durch Abnahme der chromaffinen Substanz, hochgradige Vakuolenbildung in den Markzellen und Hyperämie der Bluträume." Ich weise auf diese zunächst vielleicht abseits liegende Beziehung hin, weil wir später bei Beschreibung der histologischen Veränderungen der Nebennieren nach Schwangerenurin Bilder finden werden, die wahrscheinlich auch hiermit in Zusammenhang stehen. —

Klinik der Nebennieren- und der das Geschlecht beeinflussenden Erkrankungen.

Die zuerst beschriebene Erkrankung der Nebennieren ist der Morbus Addison: eine meist chronisch-tuberkulöse Nebennierenzerstörung: Asthenie, Adynamie, Störungen von seiten des Intestinaltraktes: Appetitlosigkeit, Stuhlverstopfung abwechselnd mit Diarrhoen und starke Abmagerung und dazu das — analog den Tierversuchen auftretende — Erlöschen der Genitalfunktion sind die wichtigsten wohl zumeist auf eine Zerstörung der Nebennierenrinde zurückzuführenden Erscheinungen. Daß sie auch bei den Störungen des Stoffwechsels, sei es durch Herabminderung der Reservealkalien und die dadurch bedingte Acidose, sei es durch Störungen des Glukosespiegels, eine wichtige Rolle spielt, ist unzweifelhaft.

Ob man außer der Hypotonie — die teilweise sicher auch durch Rindenmangel bedingt ist (Bauer) — auch die Hautpigmentation und die der Schleimhäute auf den Markausfall zurückführen muß, ist nicht sicher. Jedenfalls sind hierher die Abschwächung der Herztätigkeit und z. T. auch die Senkung des Blutzuckers zu rechnen. Die häufig auftretende sekundäre Anämie wird heute meist auf die neben der Nebennieren-Erkrankung bestehende Tuberkulose bezogen. Die Thymushyperplasie nach Nebennierenexstirpation zeigt sich auch bei Addisonkranken. Durch Nebennierenrinden-Extrakt-Therapie ist es in den meisten Fällen möglich, die Kranken am Leben zu erhalten. Wenn man neuerdings versucht, durch NaCl-Zufuhr und andere diätetische Beeinflussungen des Stoffwechsels das lebensnotwendige Moment der Nebennierenrinde klinisch-therapeutisch in die Hand zu bekommen, so gelingt dies noch keineswegs in allen Fällen.

Thaddea beschreibt einen neuen Fall von Schwangerschaft bei Addison'scher Krankheit, wobei für unsere Betrachtungen wichtig erscheint, daß die Nebennieren-Zerstörung noch keinerlei Einfluß auf den normalen Verlauf der Schwangerschaft in Bezug auf die Hypophysen- und Ovarien-Funktion hatte, daß sich im Wesentlichen nur Störungen bzw. Ueberempfindlichkeit im Glykogen- und Kochsalz-Stoffwechsel zeigten. Die allgemeine Adynamie bezieht sich nur auf die quergestreifte nicht auf die glatte Muskulatur.

Im Uebrigen wird das hormonale Funktionieren von Hypophyse und Ovarien in weitem Maße von der Dauer der Erkrankung und damit von dem Grade der Nebennieren-Zerstörung abhängen.

Weiter ist die Mitteilung von Milders interessant, der bei chronischer Nebenniereninsuffizienz Infantilismus beschreibt; ein Zusammentreffen von zwei endokrinen Störungen, wie es uns nach den beschriebenen

Wachstumsstörungen nach Epinephrektomie bei Atwell, Ferrei de Mira und Lucke nicht absonderlich vorkommt.

Ein zweites hierher gehörendes, ätiologisch nicht ganz geklärtes Krankheitsbild ist der von Cushing beschriebene „Pituitary basophilism".

Die Symptome sind: Plötzliches Auftreten einer auf Gesicht und Rumpf beschränkt bleibenden Fettsucht — Amenorhoe — Hypertrichosis bei weiblichen Patienten — Osteoporose — Hypertension, Hyperglykämie, und Herabsetzung des Grundumsatzes.

Ueber die Aetiologie dieses meist mit ausgesprochener Virilisierung bei jugendlichen weiblichen, — mit pubertas praecox bei jugendlichen männlichen Patienten einhergehenden Krankheitsbildes bestehen zwei Theorien.

Cushing und mit ihm Kraus u. a. sagen: „Das basophile Adenom ist das primäre im pathologischen Geschehen des Syndroms, die Veränderungen der Nebennieren und der Keimdrüsen seien sekundärer Natur."

Die in den meisten Fällen von Cushing'schem Syndrom gefundene Nebennieren-Hyperplasie veranlaßt Gerstel und Nagel an Hand des Falles von Keppler die Aetiologie der gesamten innersekretorischen Störung dieses Falles in dem Nebennierentumor zu sehen.

Keppler beschreibt eine rechtsseitige, knotige Nebennierenhyperplasie, dagegen eine linksseitige bösartige, teils reifere teils unreifere Nebennierenrinden-Geschwulst mit Metastasen bei einer Anreicherung der basophilen Zellen der Hypophyse; dabei wäre es schwierig sich vorzustellen, daß die vermehrten basophilen Hypophysenvorderlappenzellen rechts zu einer normalen Hyperplasie, links aber zu einer bösartigen Geschwulst führen sollten.

Die Auffassung von Bauer, nach der „das Cushing'sche Krankheitsbild einen von der Hypophyse durch Ueberproduktion des interrenotropen Hormons zustandegekommenen sekundären Interrenalismus" darstellt, wird für die meisten Fälle zutreffen und erscheint recht verständlich.

Daß diese Erscheinungen des Interrenalismus hypophysär wie suprarenal bedingt sein können, ist ein weiterer Hinweis dafür, daß nicht etwa einseitig gerichtete Steuerungsmechanismen von der Hypophyse zur Nebenniere bestehen, sondern ebenfalls Einwirkungen der Nebennieren auf die Hypophyse.

Wie die Tumoren der Hypophyse so sind auch die der Nebennierenrinde so interessant, weil sie — nur quantitativ anders — die normale Nebennierenrinden-Funktion weiter ausüben. Die Hyperplasien und Tumoren der Nebennierenrinde haben weithin Hirsutismus bzw. Interrenalismus zur Folge.

Vetzberger fand bei Sektion eines 4jährigen Mädchens mit vorzeitiger Entwicklung des äußeren Genitales, mit beginnender Scham-

behaarung und hypertrophischer Klitoris: Hypertrophie beider Nebennieren.

Ingebrigsten gibt bei Beschreibung eines kokusnußgroßen Nebennierentumors, dessen Krankheitserscheinungen nach der Exstirpation verschwanden, als Symptome des Hirsutismus in seinem Fall an: männliche Maßverhältnisse, grobe Gesichtszüge, tiefe Stimme, Bartwuchs, gering entwickelte Brust und eine zwei Zentimeter lange zeigefingerdicke Klitoris mit medialem Schlitz.

Jedlicka und Bastecky fügen den beschriebenen Symptomen: Adipositas, Akne, sexuelle Frigidität, Tachykardie und Erhöhung des Grundumsatzes hinzu, die sie bei einem malignen Hypernephrom mit Atrophie der Prähypophyse und der Ovarien fanden.

Cecil macht auf einen geschlechtsspezifischen Unterschied der Nebennierenrinden-Tumoren aufmerksam:

Der Fettleibige Typ findet sich bei weiblichen, der Herkulische bei männlichen Individuen. Vor der Pubertät kommt es bei männlichen Individuen zu auffallender Beschleunigung des Körperwachstums, frühzeitiger Verknöcherung und Zahnentwicklung und Frühreife der Genitalien. Nach der Pubertät treten im allgemeinen keine weiteren Veränderungen auf. Die Entwicklung sekundärer weiblicher Geschlechtsmerkmale bei Männern gehört zu den größten Seltenheiten. Beim weiblichen Geschlecht dagegen finden sich oft Entwicklung im Sinne des männlichen Typs.

Daß das Umschlagen geschlechtreifer weiblicher Individuen zum Virilismus durch die Nebennierentumoren bedingt ist, beweisen viele Exstirpationen mit vollständiger Rückbildung der virilen Erscheinungen; so besonders

Broster, der bei einer Reihe von Frauen mit verhältnismäßig rasch entstandener Hypertrichose und Amenorrhoe, jedoch ohne Anhaltspunkte für Nebennierentumor, eine der beiden normal aussehenden Nebennieren mit vollem Heilerfolg exstirpierte.

Die Effeminierung männlicher Individuen ist äußerst selten und geht kaum über Gynäkomastie (Wagner) hinaus. Der Fall von Holl mit Nebennierentumor ging allerdings mit Hodenatrophie und Potenzverlust (mit vollkommener Restitution nach Nebennieren-Exstirpation) einher.

Ueber die Verhältnisse im präpuberalen Alter haben wir oben berichtet. Hinzugefügt sei noch, daß wir eine „Erklärung dafür, daß bei Beginn des Interrenalismus im präpuberalen Alter aber nach schon vollkommener Ausbildung der genitalen Hilfsorgane die weiblichen Individuen nicht konstant, die bisher bekannt gewordenen männlichen Individuen überhaupt nicht heterosexuelle Merkmale bekommen, sondern nur die äußeren Erscheinungen der pubertas praecox", nach Bauer in einem

konstitutionell bei männlichen Individuen in besonderem Maße stabilen Prävalenzverhältnis von M zu F suchen müssen; dazu muß man die von Broster und Woolard bei der Entwicklung der Keimdrüsen und entstehenden Geschlechts gemachten Angaben beachten, denen zu Folge die männlichen Individuen monosexuell sind, während die weiblichen eine längere oder kürzere, — sagen wir mehr oder weniger eindrucksvolle männliche Phase in ihrer Entwicklung durchmachen, die das Prostatarudiment im Ovar zurückläßt. An dieser bisexuellen Anlage kann die Nebennierenrinde besser angreifen als beim männlichen Individuum.

Andere virilisierende Tumoren sind die Ovarialhypernephrome:

Plate faßt sie als „Nebennierengewebe im Ovarium" auf, wie auch andere Autoren (Reichelt, u. R. Meyer, Müller, Poll und Marchand) Nebennierenrinde im Ovarium nachweisen konnten. „Glynn und Wolff vertreten den Standpunkt, daß die als Hypernephrome beschriebenen Ovarialtumoren in Luteinzellen ihren Ursprung finden und mithin Luteome sind."

Auf die histologische Aehnlichkeit der Nebennierenrinde mit dem Luteingewebe habe ich schon hingewiesen.

In der Reihe der vermännlichenden Tumoren stehen weiter (R. Meyer):

„1. Adenoma tubulare testiculare (Pick) (:Tumor aus einem Hodenanteil des Ovariums).

2. Eine solide epitheliale atypische Geschwulst" (Arrhenoblastom). Hier handelt es sich also nicht mehr um Nebennierengewebe sondern um Reste des männlichen Anteils der bisexuellen Anlage. —

Schließlich müssen auch noch die Beziehungen vom Virilismus zur Hypophyse gestreift werden. Woolard weist besonders darauf hin:

„Die Hypophyse ist nicht Quelle eines maskulinisierenden Hormons. Die Hypophyse ist indifferent zum Geschlecht. Erst die Gonaden bewirken die Differenzierung der sekundären Geschlechtsmerkmale."

Neumann fand Virilismus nicht all zu selten bei akromegalen Frauen. Bei Akromegalie sind die Eosinophilen vermehrt. „In einigen wenigen Fällen von hypernephroiden Blastomen mit Virilismus findet man in den Obduktionsberichten die Bemerkung, daß die eosinophilen Hypophysenvorderlappenzellen stark vermehrt waren (Skabell, Mathias). Dagegen beobachtet man Hirsutismus bzw. Interrenalismus auch bei basophilen Hypernephromen." Neumann selbst fand bei Frauen mit ausgeprägten Symptomen des Virilismus vermehrte Hypophysenvorderlappen-Hormonausscheidung. „Da man eine vermehrte Hypophysenvorderlappen-Hormonausscheidung auch bei kastrierten Frauen nachweisen kann und die

Kastratenhypophyse stets eine Vermehrung der eosinophilen Hypophysenvorderlappenzellen aufweist, ist die Frage aufzuwerfen, ob nicht den Veränderungen der Hypophyse eine maßgebliche Bedeutung für das sogenannte genito-interrenal Syndrom zukommt." Die von Kutz, Koewe und Seyle gemachte Angabe, daß nach Epinephrektomie die Eosinophilen vermindert seien, deutet auch auf die eosinophilen Hypophysenvorderlappenzellen als die Produktionsstätte des corticotropen Hormons hin.

Zahlreiche Vermutungen auf Grund der klinischen Erscheinungen sind immer wieder dahin gegangen, der Nebenniere entwedr eine vermännlichende Wirksamkeit zuzusprechen oder sie für eine Geschlechtsumstimmung überhaupt verantwortlich zu machen. Bauer zieht folgendes Facit:

„Im Unterschied zum Keimdrüsen-Hormon unterstützt das Nebennierenhormon in besonderem Ausmaße die Manifestation der normalerweise überdeckten, latent bleibenden heterosexuellen Geschlechtsmerkmale. Es aktiviert somit z. T. wenigstens die de norma überdeckte chromosomale Geschlechtsanlage, es verhilft dieser zu einer abnormen Prävalenz und wirkt daher in dieser Beziehung dem Keimdrüsenhormon entgegen und führt auch meist zu einer Stillegung der Funktion und später zu einer Atrophie der Keimdrüsen. Besteht die Hyperfunktion der Nebennierenrinde schon im Embryonalzustande, dann kann das sonst normale Prävalenzverhältnis von F zu M zu Gunsten des überdeckten anderen Geschlechts derart verschoben werden, daß sich trotz der ursprünglich normal angelegten Keimdrüse die später erfolgende Differenzierung der genitalen Hilfsapparate in größerem oder geringerem Ausmaß im Sinne des anderen Geschlechts vollzieht; es resultiert ein Pseudohermaphroditismus. Kommt es zu einer Hyperfunktion der Nebennierenrinde am vollentwickelten ausgewachsenen Individuum, dann erfolgt die . . . . reversible Geschlechtsumstimmung."

Loewe, Marx, Rothschild, Voß und Buresch fütterten Rattenweibchen möglichst frühzeitig nach der Geburt mehr als 19 Tage mit frischer Nebenniere. Als Testobjekt wählten sie das Prostatarudiment und fanden in 31—67 % (je nach Behandlungsmethode) statt normalerweise in 11 % eine volle Prostata-Ausbildung bzw. eine traubige Anlage. Hiroyuki berichtet, er habe nach Nebennierentransplantation auf erwachsene Ratten außer Hemmung des Geschlechtszyklus, Körpergewichtszunahme und Fettansatz, auch Haarwuchs bei weiblichen Ratten am Damm gefunden, der sonst haarlos ist. Dies entspricht einer Vermännlichung. Die Ovarien fand er ähnlich wie bei junger Gravidität: dies weist auf die ähnliche Wirkungsweise von Nebennierenrinde und Corpus-Luteum hin. —

Diese ungeklärte Aehnlichkeit der Funktion von Nebennierenrinde und Corpus-Luteum wollen auch Cadiz und Lipschütz charakterisieren, wenn sie auf der Suche nach dem Entstehungsort des im eigenen Körper gebildeten heterosexuellen Hormons sagen: „Wo und unter welchen Bedingungen das heterosexuelle Hormon im normalen Körper erzeugt wird, wissen wir einstweilen noch nicht. Wahrscheinlich in der Geschlechtsdrüse selber, vielleicht aber auch in der Nebenniere."

Wie oben neben der Virilisierung durch Hypernephrome die durch Ovarialtumoren stand, so finden wir auch hier neben der Geschlechtsumdifferenzierung durch die Nebenniere, eine solche durch das Corpus-Lutueum.

So konnten Steinach und Kuhn durch gonadotropes Hypophysenvorderlappenhormon Maskulinisierung von nichtkastrierten Meerschweinchenweibchen erzeugen. Histologisch zeigte sich eine durchgreifende Luteinisierung der Ovarien. „Steinach und Kuhn zogen daraus den Schluß, daß das Luteingewebe ein Inkret produziert, welches in seinen Wirkungen dem im Hoden vorhandenen und aus ihm herstellbaren männlichen Sexualhormon entspricht." Ebenso konnten sie durch Injektion von Corpus-Luteum-Extrakt in kastrierte Meerschweinchen Maskulinisierung erzeugen. „Hier handelt es sich also um die direkte Wirkung des im Extrakt enthaltenen männlichen Hormons auf die Anlage der weiblichen Geschlechtsmerkmale." „Die Maskulinisierung äußerte sich in der Entwicklung eines vane nodosum penis aus der Klitoris und in der Entstehung von Stachelorganen, wie sie dem normalen Meerschweinchen Penis eigen sind, ferner in Umwandlung der Stimme in männlicher Richtung. Auch ein Umschlag des psychischen Geschlechtscharakters im Sinne männlicher Erotisierung war eingetreten." (Nachgeprüft von: Voß und Loewe: klin. Wschr. 1931, Nr. 42 und von: Jouch und Mulder: Endokr. 1932, **11**, Heft 3) „Es war erstmalig der Nachweis einer Entstehungsstätte des männlichen Hormons im weiblichen Körper gelungen."

Normalerweise entstehen nur unterschwellige Mengen männlichen Hormons; erst ein Aktivator, hier das Hypophysenvorderlappenhormon, führt zur gesteigerten Produktion. In gleicher Weise kann man sich das Nebennierenhormon als Aktivator in manchen Fällen denken. Ob dieses dann über die Hypophyse oder direkt auf das Luteingewebe wirkt, oder ob gar die Nebenniere selbst zur Produktion des männlichen Hormons in der Lage ist, ist unbekannt. —

Auch im Klimakterium finden wir einen gewissen Hirsutismus, sei es ein verstärkter Bartwuchs, sei es die normale Gewichtszunahme durch Fettansatz (beides typische Nebennierenrinden-Hyperfunktionserscheinungen!).

In Fortsetzung der oben dargelegten Befunde einer Maskulinisierung durch Corpus-Luteum-Gewebe, könnte man hypothetisch in dem allmählichen Ueberhandnehmen des Luteingewebes über das Follikel- und damit Follikulin produzierende Gewebe eine Erklärung für das Eintreten der Klimax suchen. Nicht damit in Einklang zu bringen ist die Tatsache, daß Klimakterischen-Urin nur Follikelreife, aber nie Luteinisation bewirkt. Immerhin ist das Erlöschen der Genitalfunktion bei der Frau bedeutend früher als beim Mann — bei fortbestehender Hypophysenvorderlappen-Hormonproduktion (!) ein noch recht unverständlicher Vorgang. Z o n d e k meint, der synergistische Faktor des Prolans spiele dabei eine Rolle, kann aber auch keine Erklärung für die überdauernde Funktion der männlichen Gonade geben. Man könnte sich die oben angedeutete vollständige Luteinisierung der Ovarien als Anlaß zum Funktionsausfall nicht hormonal: als eine Unterdrückung des Follikulins durch seinen Antagonisten das Progestin sondern rein als eine Verdrängung des generativen Gewebeanteils im Ovarium denken.

Für eine Mitbeteiligung der Nebenniere am physiologischen Sistieren des Ovarialzyklus hat man noch keine Anhaltspunkte. Doch sind derartige Vorstellungen reichlich hypothetisch!

Zusammenfassend ist hervorzuheben, daß jedes Individuum im Laufe seines Lebens eine Reihe männlich bestimmter und eine Reihe weiblich bestimmter Phasen durchmacht: jeder Embryo durchläuft zunächst wie wir sahen eine männlich betonte Phase. „Nach M a r a n o n ist die der normalen männlichen Pubertät vorausgehende Phase weiblich betont, während die der normalen weiblichen sexuellen Reife nachfolgende Phase männlich betont ist (Klimakterium); die in diesen kritischen Entwicklungsperioden pathologischerweise auftretenden intersexuellen Erscheinungen weichen nach M a r a n o n nur dem Grade nach vom Normalen ab.“ (Cadiz u. Lipschütz.)

Jedenfalls sind diese intersexuellen Erscheinungen eine Folge des ungeordneten Zusammenspiels der an der Ausdifferenzierung des Geschlechts mitwirkenden innersekretorischen Drüsen: Hypophyse, Nebennieren und Keimdrüsen; und es ist bis heute noch nicht gelungen hier klare Vorstellungen zu schaffen.

Jedoch können wir, wenn wir die bisher besprochene Literatur zusammenfassen, sagen, daß es sich im endrokrinen System nicht um ein einseitig etwa von der Hypophyse gesteuertes System handelt, sondern daß zwischen allen Drüsen enge oder weitläufigere Wechselbeziehungen bestehen:

I. Nebennieren:

A) Die O v a r i a l v e r ä n d e r u n g e n auf suprarenale Reize bestehen in: geschlechtlicher Frühreife durch Cortininjektionen, in Neben-

nierengewichtsschwankungen parallel dem Ovarialzyklus, die ihre Basis im Diöstrus, ihr Maximum im Oestrus haben, in Oestrusanregung durch geringe Dosen Nebennierenrindenextrakt und einer Hemmung durch hohe Dosen, – wie auch vermehrtes Corpus-Luteum-Hormon zum Sistieren des Oestrus führen kann; in Luteinisierung der Ovarien infantiler Mäuse durch Cortigen oder durch Pyridinextrakte der Nebennieren, in Hemmung der Corpus-Luteum-Bildung nach Epinephrektomie, in Abortus schwangerer Katzen nach Exstirpation von $1\frac{1}{2}$ Nebennieren und Verlängerung der Schwangerschaftsdauer durch Nebennierenrinden-Extrakte wie durch Nebennierentransplantation; – die beiden letzten Befunde entsprechen der Corpus-Luteum-Hormon-Wirkung, die das Ei schützt und auch den Uterus vor einem vorzeitigen Ingangkommen der Geburt bewahrt.

Eine wichtige Fehlerquelle für alle Injektionsversuche ist die Wirkung des Lipoides als solchem auf das weibliche Genitale, die über Uterushypertrophie bis zur Sekretionsphase der Uterusschleimhaut führen kann.

B) Ueber die hormonalen Einwirkungen der Nebenniere auf die H y p o p h y s e wissen wir nichts. Dagegen haben wir ihren Ausdruck in der Veränderung des zytologischen Bildes des Hypophysenvorderlappens nach Epinephrektomie: Vermehrung der Eosinophilen, wie der Basophilen, – bei Vermehrung der Hauptzellen durch Nebennierenrinden-Extrakt; weiter folgt der Epinephrektomie eine Verminderung der gonadotropen Hormonproduktion des Hypophysenvorderlappens mit Sistieren des ovariellen Zyklus. Die Hauptzellenvermehrung nach Nebennierenrindenextrakt-Gaben wird teilweise nicht bestätigt. Dazu ist zu bemerken, daß wohl die acidophile und basophile Chromierbarkeit der aus den Hauptzellen hervorgehenden Chromophilen ein Ausdruck ihres Funktionszustandes ist, wir aber doch bei der Beurteilung der Funktion rein nach dieser sauren oder basischen Affinität des Plasmas vorsichtigt sein müssen. Da aber auch nach Funktionsausschluß der Hypophyse durch Röntgenstrahlen mit Cortigen eine massive Luteinisation erreicht wurde, scheint nach den vorliegenden Arbeiten das gonadotrope Nebennierenrindenhormon sowohl indirekt über den Hypophysenvorderlappen, wie auch direkt auf die Ovarien zu wirken und zwar im Sinne einer Luteinisation, was als Hyperluteinisierung zum Virilismus führen kann.

II. Hypophyse:

A) Die hypophysären Wirkungen auf die N e b e n n i e r e n r i n d e scheinen sich mehr – nach unseren bisherigen Kenntnissen – auf die Regulierung des Stoffwechsels: corticotropes Hormon und des Wachstums durch die Nebennierenrinde zu erstrecken als auf ihren gonadotropen Wirkstoff. Es ist aber nicht anzunehmen, – selbst wenn wir heute noch nichts davon wissen –, daß der hypophysäre und suprarenale gona-

dotrope Wirkstoff von einander unabhängig produziert und abgegeben werden.

B) Von den Beziehungen, die zwischen Hypophyse und Ovarien bestehen, brauche ich nichts mehr zu sagen, da hier die Arbeiten von Aschheim und Zondek u. a. ziemliche Aufklärung gebracht haben.

III. Ovarien:

A) Ueber die umgekehrte Wirkungsrichtung Ovarien → Hypophyse sind unsere konkreten Vorstellungen recht mangelhaft, wenn auch im menstruellen Zyklus wie in der Schwangerschaft wohl solche Einwirkungen vorhanden sind.

B) Die Einwirkungen des Ovars auf die Nebennieren finden ihren Ausdruck einmal in dem stellvertretenden Eintreten des Corpus luteum für die Nebennierenrinde, was durch die längere Ueberlebensdauer schwangerer Hündinnen nach Epinephrektomie gegenüber nichtschwangeren charakterisiert ist. Vor allem aber ist hier das Verschwinden der zona reticularis der Nebennierenrinde in der Pubertät der männlichen bzw. in der Schwangerschaft der weiblichen Maus zu nennen, was ein eindeutiger Beweis dafür ist, daß hier keine einseitige Beeinflussung einer Drüse durch eine andere vorliegt, sondern daß hier auf das Keimdrüsenhormon hin die Nebennierenrinde zur Abgabe eines auf die Keimdrüse wirkenden Hormons veranlaßt wird. Deutlicher können die Wechselwirkungen wohl kaum hervortreten.

Histologische Veränderungen der Nebenniere während der Geschlechtsreife der weiblichen weißen Maus.

Die Nebennieren 6 g schwerer weiblicher weißer Mäuse sind schwerer als die der Männchen (Hett). Für das größere Gewicht der weiblichen Nebenniere ist hauptsächlich die Zunahme der Rindensubstanz verantwortlich. Die Nebenniere der Maus ist histologisch zunächst, ganz entsprechend der beim Menschen, wie die der übrigen Säugetiere aufgebaut.

Wir unterscheiden das Interrenalorgan: die Rinde, die sich von außen nach innen in drei Zonen gliedert: zona glomerulosa, zona fasciculata und zona reticularis, und das chromaffine Gewebe: das Mark.

„Bei der Nebenniere der weiblichen Maus grenzt sich die zentral gelegene Marksubstanz niemals scharf gegen die Rinde ab; man sieht immer von dieser ausgehende Zellsprossen in das Mark eindringen, sodaß die Rinden-Mark-Grenze undeutlich ist. Im Gegensatz hierzu ist die Mark-Rinden-Grenze beim Männchen von vorneherein als deutliche, der Kapsel parallel gehende Linie zu erkennen" (Hett). Nürnberger beschreibt die alters- und, wie wir noch sehen werden, geschlechtsbedingten Nebennieren-

veränderungen folgendermaßen: „An der Nebennierenrinde der neugeborenen weißen Maus — beiderlei Geschlechts — findet man eine verhältnismäßig breite zona glomerulosa. Die zona fasciculata, die die Hauptmasse der Rinde ausmacht, besitzt noch keine deutlich ausgebildeten Balken. Die Grenze von Mark und Rinde ist — wenn keine Chromierung vorgenommen wird — noch undeutlich. Mark und Rindenzellen sind hier — von der embryonalen Entwicklung her — noch nicht scharf voneinander getrennt. Bei näherer Betrachtung erkennt man aber, daß eine schmale undeutliche Zone von kleinen basophilen protoplasmaarmen Zellen das Mark umgibt.

Bei 10—14 Tage alten Mäusen tritt diese Zone deutlicher hervor. Sie wächst rasch in die Breite, die Zellen vergrößern sich und sie werden protoplasmareicher. Im Alter von drei Wochen kann man bei beiden Geschlechtern eine deutliche dunkelgefärbte innerste Rindenschicht — die X-Zone (Evelyn Howard-Miller) — erkennen. In diesem Alter zeigen also die Nebennieren der Männchen und Weibchen den gleichen Bau (Ruth Deansely).*)

E. Howard-Miller fand bei Männchen, die älter als 38 Tage waren, nie mehr eine X-Zone. Auch Masui und Tamura stellten fest, daß die „Retikularis" beim Männchen nach dem 30. Tag allmählich schrumpft, und daß sie bis zum 40. Tag verschwindet."

„Während bei 3—4 Wochen alten Männchen die X-Zone ihre größte Ausdehnung erreicht, — und sich dann etwa im Verlauf von 10 Tagen vollkommen zurückbildet, wächst sie beim Weibchen weiter. Schon in der 5. Lebenswoche macht sie einen erheblichen Anteil an dem Gesamtvolumen der Rinde aus und dies bleibt dann auch so bis in die Zeit der Geschlechtsreife hinein." „Die X-Zone ist bei jungen geschlechtsreifen, nulliparen Weibchen so mächtig entwickelt, daß sie gelegentlich breiter ist als die Glomerulosa und Fascikulata zusammen; sie kann bis zu $^2/_3$ der ganzen Nebennierenrinde einnehmen (Ruth Deansely)."

„Die Zellen der X-Zone sind kleiner und protoplasmaärmer als die der Fascikulata, außerdem nehmen sie auch stärker die gewöhnlichen Farbstoffe auf. Mit Haematoxylin färbt sich ihr Protoplasma deutlich, das

---

*) Zur Abgrenzung der Bezeichnungen „zona reticularis" und „X-Zone" sagt Poll (Anat. Anz. 1933, 77, 113—122): „Als X Zone wird nur die Region der Degeneration in der reticularis bezeichnet. Es gliedert sich mithin die Nebennierenrinde in eine glomerulosa, fasciculata und reticularis, wobei in Folge der oft physiologisch vorkommenden Entartung in der reticularis in Form einer Zone X, diese neben den anderen dreien bestehen kann." Da aber nicht nur ein Teil der reticularis als Zone-X im Laufe der Entwicklung verschwindet, sondern die ganze reticularis, und nur eine bindegewebige Zellschicht zwischen Mark und Rinde erhalten bleibt, ist nicht einzusehen, warum Poll diese Trennung von „Zone X" und „reticularis" macht. Es sei denn, er nimmt an, nach dem Verschwinden der X-Zone bestehe noch eine — färberisch zwar nicht nachweisbare und histologisch kaum abgrenzbare — zona reticularis weiter. Er selbst spricht aber von einem „Fehlen der reticularis beim Männchen".

der Fascikulatazellen bleibt dagegen vollkommen hell und klar. Mit Sudan III färben sich die Zellen der Fascikulata stark, die der X-Zone bleiben dagegen ungefärbt (solange die Zone keine degenerativen Erscheinungen aufweist).

Die Zellen der X-Zone sind auch unregelmäßiger angeordnet als die der Fascikulata. Radikale Zellreihen können vorkommen, wenn sie aber überhaupt vorkommen, dann zeigen sie Biegungen, Knickungen und Abweichungen von der radialen Richtung (E. Hovard-Miller). Hett (1926) hat darauf hingewiesen, daß sich die Zellkerne der Retikularis vielfach in ihrer feineren Chromatinstruktur von denen der Fascikulata unterscheiden. Die einzelnen Chromatinteilchen lagern sich vielfach an das Innere der Kernmembran, so daß diese wesentlich dunkler erscheint."

Dazu findet sich ab und zu Vakuolisation der Zellen und Erweiterung der Kapillaren in verschiedenem Ausmaß. Lopez beschreibt die Nebennieren mit Prolan behandelter infantiler weiblicher weißer Mäuse: „Die Zellen der Retikularisschicht zeigen außer der Anwesenheit von kleinen Körpern (Guivesse) regressive Veränderungen, die sich durch körnige Fragmentation des Protoplasmas und durch pyknotische Veränderungen der Kerne und Karyorexis anzeigen." Die Hyperämie, die er in der Retikularis am ausgesprochensten fand, hält er für „eine Folgeerscheinung der anderen Rindenveränderungen (Hyperplasie, Degeneration)". Ueber die Degenerationen, die „sich größtenteils auf die Retikularzone und ihre Abgrenzungen an die zweite Zone lokalisierten", sagt er: „Diese Degenerationen bestehen in der Bildung von Vakuolen in den Protoplasmen, welch letztere häufig dazu neigen, zu verschmelzen; dabei bilden sich in dem Rindenparenchym Stellen von unterschiedlicher Größe und mit rundlicher Begrenzung, Stellen, welche aus desintegrierten und vakuolisierten protoplasmatischem Material bestehen, worin die Nuklei liegen. Diese Veränderungen werden oft von einer geringgradigen, gelblichen Pigmentierung begleitet. Diese degenerativen Veränderungen haben nicht bei allen Tieren die gleiche Intensität, sondern es zeigen sich alle Grade."

Guthmann und Voelcker beschreiben selten in der zona retikularis vorkommende „einzelne runde Zellen mit glasigem stark färbbaren Protoplasma. Der Kern ist klein und strukturlos und von stärkster Färbbarkeit. Sie sind häufig von einem freien Hof umgeben. Wir nehmen an, daß es sich hier um pyknotisch zugrunde gehende Zellen handelt." Im wesentlichen werden die Verfasser die gleiche Erscheinung, wie sie Lopez beschreibt, meinen.

Fragen wir nun, wohin verschwindet die X-Zone? (Oder geht nur eine X-Zone durch Degeneration zugrunde und bleibt eine nicht nachweisbare Retikularis bestehen?)

Nürnberger bemerkt: „Wenn hier oder im folgenden vom „Fehlen" oder „Verschwundensein" der X-Zone die Rede ist, so soll damit nur

gesagt werden, daß die Zellen der X-Zone degenerierten. Es ist aber eben so gut möglich, daß sie — rein morphologisch betrachtet — erhalten geblieben sind, und nur ihre Färbbarkeit geändert wurde, so daß sie nicht mehr von den Zellen der Fascikulata zu unterscheiden sind." Daß die Färbbarkeit auch hier vom Funktionszustand abhängig sein könnte, ist nach der Arbeit von Lippors über die Zellelemente der Hypophyse vorstellbar.

Eine Andeutung über den Weg des Verschwindens der X-Zone fand ich in der immer wieder beschriebenen und auch von mir selbst beobachteten Tatsache, daß sich bei der weiblichen Nebenniere die Marksubstanz niemals scharf gegen die Rinde abgrenzt. Man sieht immer Zellsprossen in das Mark eindringen (Hett, Nürnberger u. a.). Poll erwähnt „ein sehr merkwürdiges Auftreten von Nestern — vielleicht jugendlicher Zellen im Mark", die — wie wir sehen werden — nichts anderes sind, als von den Zellsprossen abgetrennte Zellinseln von X-Zellen im Mark. So erwähnen Guthmann und Voelcker „das zapfenförmige Vorspringen der zona retikularis in das Mark, in welchem sich dementsprechend im Schnitt bisweilen kleine Inseln von Retikulargewebe vorfinden." Ebenso sagt auch Lopez: „Das Nebennierenmark ist von Inseln von Zellen der Retikularschicht durchsetzt. Die Protoplasmen dieser Zellinseln haben die Neigung zusammen zu schmelzen mit Einlagerung von Kernen von unregelmäßiger Größe und Gestalt, welche amitotische Vorgänge vermuten lassen. In den Markblutgefäßen kann man Zellen der Rinde in geringer Zahl antreffen." Shuzo Inohava meint allerdings: Durch Einwirkung von Schwangerenharn verwandeln sich die X-Zellen in Fascikulatazellen; die X-Zone verliert ihre eigentliche Gestalt. Das Volumen von Zelle und Kern nimmt in der X-Zone zu. Bei Anwendung Orthscher Fixierlösung verlieren die X-Zellen ihre Hämatoxylinaffinität, werden fuxinophil. Es erfolgt Verfeinerung und Verdichtung der Binnennetzfäden, Einschluß von Neutralfett, Vermehrung der Lipoide. Niemals verwandeln sich die X-Zellen in Markzellen. — Diese „Verwandlung in Fascikulatazellen" ist nach dem Vorhergesagten sowieso unwahrscheinlich. Was die Volumenzunahme von Zelle und Kern betrifft, weise ich nochmals darauf hin, daß außerdem Plasmaschwund und Karyorexis beschrieben werden (Nürnberger, Lopez).

Vielleicht hat Inohava die von Lopez als Verschmelzung der X-Zellen angesehene Erscheinung für eine Volumenzunahme gehalten. Den Verlust der Hämatoxylinaffinität bei Fixierung mit Orthscher Fixierlösung *) möchte ich damit zu erklären versuchen, daß es sich bei der Hämatoxylinaffinität nur um einen Funktionszustand der X-Zellen handelt, ja

*) Soweit mir bekannt, handelt es sich bei der Orthscher Fixierlösung" um nichts anderes als: Müller-Formol, mit dem ich alle Nebennieren fixierte, wie viele andere und stets Hämatoxylinaffinität der X-Zellen fand. Vielleicht versteht Inohava unter Orthscher Lösung eine anders zusammengesetzte Lösung.

vielleicht nur um einen Funktionszustand von Fascikulatazellen, die mit Erfüllung ihrer Funktion: Inkretabgabe zugrunde gehen. Dabei könnte die Hämatoxylinaffinität an den Inkretgehalt gebunden sein, sie könnte bei Herauslösung des Inkretes durch die Fixierflüssigkeit verschwinden. Die Verfeinerung und Verdichtung der Binnenfäden möchte ich mit Nürnberger für eine Ablagerung der im Stadium der Degeneration sich befindenden einzelnen Chromatinteilchen an die Kernmembran halten, wie auch die Aufnahme von Neutralfett und die Vermehrung der Lipoide in den Zellen mehr auf Degeneration mit Funktionsausfall als auf Umwandlung in (funktionsfähige) Fascikulatazellen zu sprechen scheint.

Was bewirkt nun den Schwund der X=Zone?

Nürnberger schreibt: „Einen zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Verschwinden der X=Zone und dem Eintritt der Geschlechtsreife lehnt E. Howard=Miller ab, da nach Parces bei der Maus erst am Ende der 6. Woche Spermatozoen im Nebenhoden auftreten. Auffallend ist indessen, daß beim Männchen, die in der Jugend kastriert wurden, die X=Zone weit über die normale Zeit erhalten bleibt (Altenburger, Masui und Tamura, E. Howard=Miller). E. Howard=Miller fand bei zwei Männchen, die im Alter von 24 Tagen kastriert wurden, noch im Alter von 160 Tagen die X=Zone erhalten. Beim normalen Männchen verschwindet die X=Zone vor dem 40. Lebenstag."

Die X=Zone bleibt auch beim Weibchen nicht zeitlebens erhalten. Sie ist ebenso wie beim Männchen, nur eine vorübergehende Bildung. Während sie aber beim Mäddchen spätestens am 40. Tage verschwunden ist, bleibt sie beim Weibchen mindestens bis zum 80., oft aber noch bis zum 200. Lebenstag bestehen. Nach dieser Zeit fehlt sie auch beim Weibchen."

„Die Schwangerschaft führt dagegen, wie schon Tamura (1926) fand, zu einer raschen Degeneration der „retikularis". In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ist diese nach dem 12. Schwangerschaftstage verschwunden." Auch Guthmann und Voelcker bestätigen, daß die X=Zone während der Schwangerschaft bei Mäusen verschwindet: „Die Grenze zwischen Mark und Rinde ist jetzt glatt und verläuft annähernd parallel der glatten Oberfläche des Organs. Sie wird von einer Bindegewebsschicht gebildet, die schwammartig gebaut ist und in deren mehr oder minder weiten Hohlräumen reichlich Erythrozyten liegen, während sich bei nichtgraviden Tieren dort neben den Blutkapillaren die Epithelzellen der zona retikularis vorfanden." Sie erwähnen weiter ein häufiges Auftreten der bei nichtgraviden Tieren beschriebenen großen glasigen Zellen, die sicher ein Stadium im X=Zellenschwund ausmachen. - - Inohava fand 72 Stunden nach Schwangerenharninjektionen die X=Zone nicht mehr erkenntlich, ein Befund, der von Nürnberger in 63 % ebenfalls beschrieben ist. Auch bei infantilen männlichen Mäusen sah Inohava

nach Injektionen von Schwangerenharn die X-Zone bei 100 % verschwinden.

Poll sagt: „Die Erscheinungen der Pubertät beim Männchen bestehen im Schwinden der Retikularis bis auf geringe Reste, in einem Alter von 6—7 Wochen und bei einem Gewicht um etwa 7—10 g." Wenn Nürnberger mit E. Howard-Miller den Zusammenhang von X-Zonen-Schwund und Geschlechtsreife ablehnen zu müssen glaubt, weil nach Parces die männliche Maus erst am Ende der 6. Woche Spermatozoen im Nebenhoden zeige, während die X-Zone bis zum 40. Lebenstag — also kurz vor: Ende der 6. Woche — in der Regel geschwunden ist, so möchte ich darauf aufmerksam machen, daß der X-Zonen-Schwund doch vermutlich auf eine Einwirkung des männlichen Keimdrüsenhormons zurückzuführen ist. So zeigt auch Poll: „Auf das puberale Männchen wirkt das Proviron umwandlungsbeschleunigend." Also das geschlechtsunreife Männchen wird durch Proviron beschleunigt in ein „rindenreifes" Männchen umgewandelt, oder deutlicher: die X-Zone wird beim Männchen durch Proviron zum Schwinden veranlaßt. Nun ist ja anzunehmen, daß Proviron schon eine gewisse Zeit lang produziert werden muß, ehe Spermatozoen im Nebenhoden auftreten können. Der Einfluß auf die Nebenniere beginnt also vermutlich mit eintretender Provironproduktion. — Und zweitens ist zu beachten, daß nach den oben angeführten Erfahrungen von Hamburger die Tiere verschiedener Stämme sich sehr verschieden verhalten können, und daß Gewicht und Alter — und dementsprechend vermutlich auch Alter und Geschlechtsdifferenzierung — keineswegs in einem Abhängigkeitsverhältnis stehen. Und wenn Parces Spermatozoen erst am Ende der 6. Woche fand, so steht damit durchaus nicht fest, daß nicht die Mäuse von Nürnberger und E. Howard-Miller schon früher geschlechtsreif waren.

Wie oben erwähnt, findet sich nach Kastrierung männlicher Mäuse — wenn der Eingriff früh genug im infantilen Alter geschieht — die X-Zone erhalten (Altenburger, Masui und Tamura, E. Howard-Miller, Poll). Somit können wir die gonadotropen Hypophysenvorderlappenhormone als Veranlasser des X-Zonen-Schwundes ausschließen. Schenk und Langecker sagen sogar bei Beschreibung einer „starken Vergrößerung der Nebenniere von Kaninchen nach Kastration": „Außerdem trat die innerste Schicht der Rinde, die zona retikularis, bei allen kastrierten Tieren besonders deutlich hervor."

Kukita fand, daß Kastration weiblicher Mäuse den regressiven Vorgängen an der Retikularis gerade zu entgegenwirkte, so daß es zu einer Wucherung dieser Schicht kam. Nach Prolaninjektion war (nach Nürnberger) die Retikularis fast immer gut erhalten. Andrerseits berichtet Nürnberger von Hogival-Injektionen (weibliches Sexualhormon), die scheinbar eine Hyperplasie der X-Zone bewirkten. Und das wäre ganz verständlich und würde mit der längeren Erhaltung der X-Zone beim

Weibchen ganz in Einklang stehen, da die gonadotropen Hypophysenvorderlappen-Hormone, wie auch das Follikelhormon die X-Zone nicht zum Schwinden bringen, scheinbar sogar eine Hyperplasie bewirken, während in der Schwangerschaft die X-Zone immer schwindet, wie Nürnberger, Guthmann und Boelcker und Inobara übereinstimmend berichten.

Demnach können wir hypothetisch annehmen, daß der X-Zonen-Schwund beim männlichen Tier durch das männliche Keimdrüsenhormon, beim Weibchen durch eine massive Korpus-Luteum-Bildung angeregt wird, bzw. durch eine derartige funktionelle Betätigung des Korpus-Luteum, wie in der Gravidität.

Unerklärt bleibt dabei zunächst das Schwinden der X-Zone in 63 % bzw. 100 % nach Injektion von Schwangerenharn. Doch ist dabei zu bedenken, daß eine derartige Luteinisation, wie wir sie bei der Aschheim-Zondekschen Reaktion finden, physiologisch kaum vorkommt, daß also hier die Korpus-Luteum-Bildung eine erheblich größere sein dürfte als beim physiologischen Zyklus der Mäuse. Bei der Differenz der Prozente des X-Zonen-Schwundes nach Schwangerenharn ist darauf zu achten, ob der Schwangerenharn vor der Injektion mit Aether ausgeschüttelt war, also die Keimdrüsenhormone der Schwangeren selbst extrahiert waren oder nicht, und weiter darauf, daß nur Mäuse mit der HVR III zur Untersuchung herangezogen werden dürfen. Denn schwindet die X-Zone mit der Korpus-Luteum-Bildung, so muß sie bei HVR I und II erhalten bleiben. Bei meinen Versuchen sah ich die X-Zone, wie Nürnberger, in 64 % der mit Korpora-Lutea auf Schwangerenharn reagierenden Tiere schwinden. Da bei Tieren, die nach Prolanbehandlung Korpora-Lutea zeigten, die X-Zone aber nur in 33 % geschwunden war, so scheint doch auch ein direkter Zusammenhang zwischen der Schwangerenharn-Injektion und dem X-Zonen-Schwund zu bestehen und nicht, wie nach dem Schwinden der X-Zone in der Schwangerschaft angenommen werden könnte, die X-Zone nur auf einen ovariellen Reiz durch Mitbeteiligung an der Korpus-Luteum-Bildung sekundär zum Schwinden veranlaßt zu werden.

Durch Proviron (2 × 0,25 ccm) brachte Poll binnen wenigen Tagen die Reticularis infantiler männlicher wie weiblicher Mäuse zum Schwinden. Bei infantil kastrierten Männchen fand er eine gut erhaltene Retikularis. Durch eine Spritze von 16 Einheiten Progynon konnte er die Ausprägung der Retikularis beschleunigen. In beiden Fällen schwand die Retikularis durch eine höhere Dosis Proviron. Wenn er 200 Tage alten Weibchen, die nur „spärliche Reste" der Retikularis zeigen, Progynon injizierte, „so erscheinen neben dem Bindegewebe der Markkapsel erhebliche Mengen rasch der Degeneration verfallender Retikulariszellen."

Diese Befunde weisen auf folgenden Zusammenhang hin: Progynon regt die X-Zellen-Bildung an. Denn auf reife Follikel, die Progynon produzieren, folgt Luteinisation, zu deren Entstehung Abgabe des gona-

dotropen Nebennierenrinden-Hormons nötig ist. Diese Abgabe geschieht aber so, daß das in den Fascikulatazellen vorgebildete Hormon m o b i l i - s i e r t wird, wodurch die färberisch nachweisbare X-Zone entsteht. Wenn dann mit der Hormonabgabe die X-Zellenfunktion erfüllt ist, gehen sie zugrunde.

Daß aber auch Proviron als solches nicht die X-Zone zum Schwinden bringt, sondern nur einen Mechanismus auslöst, der gonadotropes Nebennierenrinden-Hormon braucht, wonach dann auch durch Hormonabgabe die X-Zone schwindet, beweisen diese Versuche: wenn Poll Weibchen erst in der 8. 9. Lebenswoche kastrierte und nun „nach dem Fortfall der Ovarialschanke" 2 × 0,5 ccm Proviron injizierte, so sah er „noch im Alter von 9 Monaten (!) die Produktion einer Retikularis, wie sie nur dem jungreifen Weibchen zukommt". Auch bei 21 Monate alten Männchen beschreibt er nach 4 × 0,25 ccm Proviron „zahlreiche neue Retikulariszellen". — Das beweist, daß auch Proviron nicht etwa die X-Zone zum Schwinden bringt, sondern die Produktion und Abgabe eines gonadotropen Nebennierenrindenhormons veranlaßt.

Alle diese Befunde sind aber — obwohl an Mäusen erhoben — grundsätzlich nicht auf Mäuse beschränkt. Es ist nur die Frage, in welchem Grade die gegenseitigen Einwirkungen der innersekretorischen Organe aufeinander sich in der Stammesgeschichte hinauf bis zum Menschen finden. So sagt Lopez über diese Nebennierenveränderungen beim Menschen: „Schon die Beobachtung Sambalinos bei in der Schwangerschaft gestorbener Frauen beweisen die Hypertrophie der Nebennieren ebenso wie bei Frauen, bei denen eine Kastrierung vorgenommen war. Diese Tatsachen wurden auf experimentellem Wege von Renon und Delille, Raineri, Schenk usw. und in der letzten Zeit von Kolde bestätigt, der eine Hypertrophie der zweiten und dritten Zone der Nebennierenrinde bei den kastrierten Kaninchen und Meerscheinchen nachwies. Ebenso macht dieser Autor auf die Unterschiede der Nebennierenrinde bei der Jungfrau, der schwangeren Frau und der sich im Stadium der Menopause befindlichen Frau aufmerksam, wobei bei diesen beiden letzteren Stadien eine Hypertrophie der zweiten und dritten Zone besteht, im Gegensatz zu dem, was bei der Jungfrau stattfindet, deren retikuläre Zone kaum sichtbar ist."

Versuchen wir nun noch einmal rückschauend über die geschlechtswirksame Komponente der Nebennierenrindenfunktion etwas auszusagen:

1. „Gegenwärtig scheint eine gewisse Uebereinstimmung darüber zu herrschen, die inneren Zonen der Nebennierenrinde als die aktiven Spender von inkretorischen Substanzen zu betrachten, während die äußeren Zellen die Funktion der Wiederherstellung der Zellen hätten, die in den anderen Zonen zugrundegehen."

Daraus erklärt sich einmal die den zyklischen Ovarialveränderungen parallel laufende Hyper- bzw. Hypoplasie gerade der inneren Schichten.

Daraus kann man aber weiter hypothetisch schließen, daß die X-Zone der Nebennieren der Maus der Ausdruck eines Funktionszustandes der Nebennierenrinde ist, der mit den Phasen besonderer Aktivität der Nebennierenrinde entstehen und schwinden könnte. Ob das nur einmalig: direkt vor der Geschlechtsreifung geschieht oder mehrmals — Poll fand ja auch bei den ältesten Mäusen experimentell eine X-Zone, nachdem die physiologische X-Zone schon verschwunden sein mußte — ist noch nicht erforscht. Wenn wir allerdings eine besondere gonadotrope Wirkung der Nebennierenrinde während der Fetalzeit annehmen, so müßte auch dort die gesteigerte Funktion einen derartigen Ausdruck finden, worüber keine Literaturangaben vorliegen.

2. Die geschlechtsspezifische Wirkung der Nebennierenrinde weist auf eine enge Beziehung zum Korpus luteum hin. Die histologische Aehnlichkeit, die längere Ueberlebensdauer schwangerer Tiere nach Epinephrektomie, die mehrfach beschriebene Sterilität oder Unmöglichkeit der Korpus-luteum-Bildung nach Epinephrektomie, die Verlängerung der Schwangerschaftsdauer nach Zufuhr von Nebennierenrinden-Präparaten und die experimentell erzeugte Frühreife mit Luteinisierung der Ovarien wie der scheinbar bei der Corpus-Luteum-Bildung bewirkte Schwund der X-Zone der weiblichen Maus scheinen mir unzweideutige Hinweise auf ein enges funktionelles Zusammenspiel beider Organe, wenn auch keineswegs auf eine Identität ihrer hormonalen Funktion.

3. Aeußerst wichtig und klärend für diese Frage ist aber auch die nahe Beziehung von Progestin und Androsteron, wie sie sich chemisch, klinisch (Virilisierung durch Luteome), und in dem Schwund der X-Zone zeigt. So scheint mir — nicht wie Bauer sagt: die Ausprägung der normalerweise latent bleibenden heterosexuellen Anlage die geschlechtswirksame Funktion der Nebenniere zu sein, sondern eher eine bei Mann und Weib gleich gerichtete, die beim monosexuell veranlagten Manne eine pubertas praecox bzw. besonders stark ausgebildete Männlichkeit, beim bisexuellen Weibe eine Unterstützung des Prostatarudiments und somit Virilisierung bewirkt. Zu den Ausnahmefällen von Effeminierung — die ja im Wesentlichen nicht über die Gynäkomastie hinausgeht — möchte ich annehmen, daß es sich hier nicht um die gonadotrope Wirksamkeit der Nebenniere handelt, sondern um die Regulierung und in diesem Fall: Fettregulierung des Lipoidstoffwechsels. Denn wir konnten mehrfach zeigen, daß Lipoidfütterung (Harms) und überhaupt Lipoidämie eine Ausprägung weiblicher sekundärer Geschlechtsmerkmale fördert.

4. Eine solche Auffassung würde mit den Ergebnissen von Poll in Einklang stehen, der ja mit Proviron (!) die Nebennierenrinde alter Weibchen (!) wie Männchen zu einer frischen X-Zonen-Bildung anregen konnte. Denn daraus geht hervor, daß die Nebennierenrinde — wie auch die Hypophyse — bei männlichen wie weiblichen Organismen mit dem g l e i c h e n Hormon an einem Reifungsprozeß beteiligt ist.

Welches dieser Mechanismus im männlichen Organismus ist, wissen wir nicht genau.

Daß aber bei weiblichen Tieren (wie Menschen) die Nebennierenrinde an der Corpus-Luteum-Bildung mitwirkt, läßt sich nicht bestreiten. Ob nun, wie vermutet wird, das Corpus-Luteum zur Produktion des männlichen Keimdrüsenhormons im weiblichen Organismus in der Lage ist, und somit seine Beziehungen zum Testikelrudiment zu Tage treten, ist nicht sicher. Jedenfalls weist die virilisierende Tendenz der Nebennierenrinden-Adenome wie die der Corpus-Luteum-Geschwülste in dieser Richtung.

So könnte man die Geschlechtsumdifferenzierung des weiblichen Geschlechts erklären durch diese enge Verknüpfung von Nebennierenrinde — Corpus-Luteum und Testikelrudiment, während beim Manne, der ja monosexuell veranlagt ist, nach dieser Vorstellung wie nach den klinischen Erfahrungen ein Geschlechtsumschlag garnicht oder kaum möglich erscheint.

Ich ging bei meinen Untersuchungen von der Vorstellung aus, daß die Hypophyse bei der Betrachtung der wechselseitigen Beziehungen von Nebennierenrinde und Ovarien in hohem Maße mitwirkt. Deshalb versuchte ich, die Wirkung der im Schwangerenharn, wie der im Klimakterischen-Harn enthaltenen gonadotropen Wirkstoffe durch Nebennierenrindenextrakte zu beeinflussen. Ich verwendete zunächst Pankorter mit Ascorbinsäure [Firma Georg Henning, Berlin-Tempelhof*)], das schlecht vertragen wurde; später nahm ich reines Pankorter derselben Firma und verdünnte es zur Hälfte mit physiologischer Kochsalzlösung, da im Anfang an den Injektionsstellen Nekrosen auftraten. Zuletzt injizierte ich Cortin [Degewop A.-G. Berlin-Spandau*)] auch zur Hälfte mit physiologischer Kochsalzlösung vermischt. Die drei Extrakte zeigten keine besonderen Unterschiede.

Als Versuchstiere nahm ich infantile weiße weibliche Mäuse von 6 bis 8 gr. Gewicht, wie sie zur Aschheim-Zondekschen Schwangerschaftsreaktion verwandt werden. Es war mir nicht möglich, die Tiere von einem ingezüchtetem Stamm zu erhalten oder ihr Alter zu kontrollieren.

Im Ganzen setzte ich 3 Serien an:

1. Von der 1. Serie wurde die Hälfte der Tiere — wie zur Aschheim-Zondekschen Schwangerschaftsreaktion — an 2 aufeinanderfolgenden Tagen täglich 3 mal mit 0,5 ccm Schwangerenharn injiziert (ich nahm möglichst Urin von Graviden in den ersten Monaten ihrer Schwangerschaft wegen der stärkeren Corpus-luteum-Wirksamkeit).

*) An dieser Stelle sei den 3 Firmen: Georg Henning, Berlin-Tempelhof, Degewop A. G., Berlin-Spandau und Bayer. I. G. Farben für die freundliche Ueberlassung ihrer Präparate vielmals gedankt.

2. Die zweite Serie wurde in der gleichen Art mit Urin klimakterscher Frauen behandelt, um die follikelstimulierende Wirkung zu beobachten (3 mal täglich 0,5 ccm an 2 aufeinanderfolgenden Tagen).

Der Harn wurde stets nach Vorschrift von Zondek mit Aether ausgeschüttelt und kühl aufbewahrt.

3. Die dritte Serie bekam in gleicher Weise Prolan (Bayer J. G. Farben) in Dosierung von 8—45 RE meist verteilt auf 6 Injektionen an 2 aufeinanderfolgenden Tagen.

Je die Hälfte jeder Serie bekam außer den gonadotropen Wirkstoffen die oben aufgeführten Nebennierenrindenpräparate in Mengen von 1,5 bis 3,0 ccm zuzüglich der gleichen Menge physiologischer Kochsalzlösung als Verdünnungsmittel. Die Injektionen wurden stets mit einer besonderen Spritze direkt vor der Harn- bzw. Prolaninjektion gemacht. Ich variierte auch die Methode und begann manchmal mit den Nebennierenrindenextrakinjektionen einen Tag vor der Zufuhr des Harns oder Prolans, setzte auch öfter die Nebennierenrindengaben bis zum 4. Tage fort. Alle diese Variationen zeigten keine abweichenden Ergebnisse.

Es waren zunächst in jedem Käfig 6 Tiere: 5 davon wurden mit Harn, bzw. Prolan behandelt, 3 davon zusätzlich mit Nebennierenrinde. Das 6. Tier diente als Kontrolle. — Nachdem ich anfangs bemerkte, daß die Kontrolltiere auch in geringem Maße positiv reagieren, wurden nur Tiere, die gleich behandelt wurden, in einen Käfig zusammen gesetzt. Alle wurden unter gleichen Nahrungs- und Temperaturbedingungen gehalten.

Am 3.—5. Tage wurde der östrische Zyklus durch Vaginalabstriche kontrolliert.

Die Tiere wurden 100 Stunden nach Versuchsbeginn durch Leuchtgas, Aether oder Chloroform getötet. Die Nebennieren und Ovarien in Müller-Formel fixiert, in Paraffin eingebettet und in Serienschnitte (Nebennieren: 5 μ, Ovarien: 10 μ,) zerlegt und mit Hämatoxylin-Eosin oder mit Alaunkarmin gefärbt.

Bei der Sektion der Tiere fielen mir makroskopisch die erheblichen Farbunterschiede der Nebennieren auf. Ich suchte einen Zusammenhang mit der verschiedenen Blutfülle der Nebennieren, die in einer bestimmten Beziehung zu den Veränderungen im strukturellen Aufbau der Nebennieren steht. So fand ich, daß die Nebenniere bei Tieren mit geringeren Reifungserscheinungen mit einer Versuchsdauer von höchstens 90 Stunden in 100 % der Fälle weiß ist. Bei ca. 100 Stunden Versuchsdauer ist mit steigendem Reifungsgrad eine stärkere Rötung der Nebenniere zu konstatieren, die mit vollendeter Reifung wieder abgeblaßt ist. Auffallend schien dabei, daß die Tiere, die keinen Nebennirrenrindenextrakt bekommen hatten, zumeist (bis auf die mit Schwangerenurin behandelten) weit mehr rote als weiße Nebennieren zeigten, während die mit Nebennierenrinde behandelten Tiere in allen 3 Serien nur in ca. 30 % rote

und in 70 % der Fälle weiße Nebennieren aufwiesen. Ein Hinweis darauf, daß die Nebennierenrindenpräparate die Reaktion an den Nebennieren, die mit Hyperämie einhergeht, teilweise ersetzen konnten, wie darauf, daß nach Schwangerenurin die Reaktion an den Nebennieren nach 100 Stunden bereits abgeklungen war, ganz entsprechend der dann geschwundenen Retikularis, wie wir nachher noch sehen werden. (Tabelle I, S. 49.)

Ovarien: Die Betrachtung der Ovarien der Serie I ergab keinen Unterschied gegenüber dem normalen Befund bei der Aschheim-Zondekschen Reaktion. Ich fand — bis auf die normal vorkommenden Ausfälle — zahlreiche Corpora lutea bei den Tieren, die mit Schwangerenharn alleine, wie bei denen, die zusätzlich mit Nebennierenrinde behandelt waren. Es zeigte sich die typische Reaktion, wie sie sich äußert in Vergrößerung und Hyperämie der Organe mit Blaupunkten und Corpora lutea.

Bei der Serie II war ebenfalls kein wesentlicher Unterschied zwischen den Tieren mit klimakterischen Harninjektionen allein und denen, die außerdem mit Nebennierenrinde behandelt waren, festzustellen.

Die Ovarien zeigten sich vergrößert und hyperämisch. Als Kriterium einer positiven Reaktion wählte ich die reifen Follikel, wobei ich einen vergrößerten Follikel mit Höhlenbildung, Follikelinhalt und dem Ei verlangte. Ich hatte den Eindruck, daß eine vielfach beobachtete Thekaluteinisation bei den mit Nebennierenrinde behandelten Tieren etwas stärker ausgeprägt war. Doch handelt es sich um eine kaum faßbare Reaktion.

Die Tiere der Serie III reagierten an den Ovarien sehr verschieden; unter 6 Tieren manchmal nur 1 oder 2 Tiere positiv, wobei keine Beziehungen zu der Prolan-Dosierung oder der Behandlung mit Nebennierenrinde festzustellen war. Bei positiver Reaktion fand ich eine geringere Vergrößerung und eine geringere Hyperämie als bei Blutpunkten oder Corpora lutea der Serie I. Auch hier zeigte sich eine im Sinne von Aschheim-Zondek typische positive Reaktion.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die Nebennierenrindenbehandlung keinen Einfluß auf die Reifung an den Ovarien ausübte.

Bei der histologischen Untersuchung der Nebennieren achtete ich auf folgende Punkte: 1. die Größenverhältnisse, insbesondere auf eine Hypertrophie der zona fascikulata, bzw. des Markes, wie auf die Breite der Retikularis, 2. auf den Verbleib der mit fortschreitender Reifung verschwindenden Retikulariszellen, die ich mit E. Howard-Miller bei der Maus als X-Zellen bezeichnen möchte, 3. auf die Hyperämie von Mark und Rinde, 4. auf die Vakuolisierung der Nebennierenzellen.

1. Zur Feststellung der Größenveränderungen der Nebennierenschichten habe ich mit einem Okularmikrometer jeden 8. 10. Serienschnitt ge-

messen und zwar in zwei aufeinander senkrecht stehenden Durchmessern (siehe Tabelle II). Die Abmessungen der Glomerulosa ergaben bei der Serie I zunächst eine Abnahme, die mit vollendeter Reife wieder ausgeglichen war; bei Serie II und III zeigten sich nur geringe Größenschwankungen.

Mit der Abnahme der Breite der Glomerulosa bei den Tieren mit Schwangerenharn bzw. mit Schwangerenharn und Nebennierenrinde ging eine anfängliche Verbreiterung der Fasciculata parallel, die mit beendeter Reife fast wieder zur ursprünglichen Breite zurückgebildet war.

Bei Serie II war eine recht geringe kontinuierliche Zunahme der Fascikulata bis zum Reifezustand (reife Follikel) zu beobachten, während die Tiere der Serie III, die nur mit Prolan behandelt wurden, wie die der Serie I reagierten, die mit zusätzlichen Nebennierenrindenpräparaten aber wie Serie II.

Die X-Zone fand ich bei der Serie I mit vollendeter Reife (Corpora lutea) in 64 % geschwunden, und zwar degenerierte sie unter der zusätzlichen Einwirkung von Nebennierenrinde langsamer. Klimakterischer Urin allein, wie mit Nebennierenrinde zusammen, zeigte bis zum Reifungsgrad: reife Follikel eine ziemlich gleichbleibende Breite bei geringer Abnahme gegenüber der Norm. In der Serie III fiel eine Zunahme der X-Zonen-Breite auf, die unter dem Einfluß von Nebennierenrindenextrakten verzögert schien. (Tabelle II, S. 50.)

Aus diesen Befunden geht hervor, daß die Reaktion auf Schwangerenharn an der Nebennierenrinde am stärksten ist: im Verlauf der Reifung vermindert sich die Glomerulosa: die Keimschicht, verbreitert sich die Fascikulata: die Produktions- und Speicherschicht, und verschwindet die X-Zone: die Funktionsschicht, wobei ich mir die Abgabe des Hormons als nur unter Zugrundegehen der X-Zellen möglich vorstelle. Mit vollendeter Reifung sind die beiden äußeren Schichten fast wieder in ursprünglichem Zustand, die Funktionsschicht fast geschwunden. Daß Nebennierenrindepräparate, die das von den X-Zellen abzugebende Hormon enthalten, den X-Zonen-Schwund verzögern, ist einleuchtend. Da das Nebennierenrindenhormon wohl mit der Corpus-luteum-Bildung — nach Zondek vielleicht mit dem synergischen Faktor — im Zusammenhang steht, ist verständlich, daß bei der Serie II, bei der es nur zu reifen Follikeln kommt, keine wesentlichen Veränderungen in der Rinde zu beobachten sind.

Bei der Serie III, wo bei anfänglich zunehmender, dann aber bald abnehmender Fascikulata eine Zunahme der X-Zone bis zum Reifungsgrad: Blutpunkte und erst mit eintretender Luteinisierung eine geringe X-Zonen-Abnahme zu konstatieren ist, mag es sich darum handeln, daß im Prolan auch das corticotrope Hormon der Hypophyse enthalten ist, das eine Breitenzunahme bewirkt; weiterhin aber darum, daß bei der Ovarialreifung durch Prolan offenbar eine stärkere funktionelle Betätigung der Nebennierenrinde besteht, die sich in gleichzeitigem vermehrtem

Aufbau und Abbau der X-Zonen zeigt, wie sich auch später am Durchwachsungsgrad des Markes von X-Zellen zeigt. Daß diese Reaktion unter Nebennierenrindenpräparaten wieder zurückbleibt, ist auch einleuchtend.

Am Mark konnte ich keine spezifischen Größenveränderungen feststellen. Gegenüber den unbehandelten Tieren schienen die der Serie I eine ausgesprochene, die der Serie III eine mittlere und die der Serie II eine geringe Vergrößerung zu zeigen, wobei die Reaktion durch die Nebennierenrindenpräparate verstärkt schien.

2. Den Schwund der X-Zellen glaube ich in einem Einwachsen ins Mark und von da aus in die Markgefäße erklären zu können. Lopez und andere haben: Nester und Inseln von X-Zellen im Mark und in den Gefäßen beschrieben. Ich sah häufig das Mark vollständig von X-Gewebe durchwachsen, sodaß man nur von Markinseln im X-Gewebe sprechen kann. Ich teile die Durchwachsung des Markes durch X-Zellen in vier Grade ein, von einem so gut wie x-Zellen-freien Mark (1) bis zu einem völlig durchwachsenen Mark (4) (siehe Tabelle I). Dabei zeigten die unbehandelten Tiere einen Durchwachsungsgrad von durchschnittlich 2. Am deutlichsten war die Durchwachsung nach Behandlung mit klimakterischem Urin, während sie bei Serie I und III meist schon wieder abgeklungen war nach beendeter Reifung. Nur bei einigen zu früh gestorbenen Tieren konnte ich auch hier die Zwischenstufen feststellen, sodaß sich mir das Schwinden der X-Zone folgendermaßen darstellt.

Unter ihrer Funktion, der Hormonabgabe, verlieren die X-Zellen ihre Lebensfähigkeit und gehen in Degeneration über, unter all den oben beschriebenen histologischen Veränderungen. Das Mark wie die X-Zone reagiert mit einer starken Hyperämie. Das Markgewebe weicht auseinander und nimmt das X-Gewebe in sich auf. Die X-Zellen treten dann in die Gefäße über und werden als degeneriertes Material abgeschwemmt. Danach findet sich ein häufig von mir beobachtetes Bild eines stark zerklüfteten Markes mit weiten Gefäßen. Mit geschwundener X-Zone zeigt sich wieder ein normales Bild: das Markgewebe ist wieder zusammengekommen und ziemlich scharf durch eine Bindegewebskapsel von der Rinde getrennt. Versuche, die X-Zellen in der peripheren Blutbahn durch Blutausstriche während der Behandlung mit Schwangerenharn nachzuweisen, sind nicht gelungen. Es zeigen sich aber doch gewisse charakteristische Veränderungen des Blutbildes (s. Tabelle III). Die auf jede Hormon- wie Harn-Injektion folgende Annäherung der Lymphozyten- und Leukozyten-Kurven, findet sich auch nach Schwangerenharn. Die weiteren Nachschwankungen dieser Kurven scheinen unspezifisch im Vergleich zu Klimakterischenharn- oder Normalharn-Injektionen. Auch die Monozyten, bei denen eine besondere Reaktion zu erwarten war, geben ein uncharakteristisches Bild. Dagegen zeigten die Eosinophilen nach Schwangerenharn einen charakteristischen Anstieg im Verlauf des 2. und besonders des 3. Tages. Ob diese Eosinophilie mit einer Anregung der

Nebenniere (Adrenalinausschüttung) in Zusammenhang steht, vermag ich nicht zu sagen.

3. Die Veränderungen der Rinden- und Markgefäße sind damit besprochen.

4. Einen spezifischen Zusammenhang der häufig vorkommenden Vakuolisierung von Fasciculatazellen, X-Zonen- und Markzellen mit den besprochenen Reifungsvorgängen habe ich nicht gefunden.

Zusammenfassung:

1. Der Einfluß der gonadotropen Wirkstoffe auf die Ovarien wird durch Nebennierenpräparate nicht verstärkt gefunden.

2. Unter dem Einfluß gonadotroper Wirkstoffe: Schwangerenharn, Klimakterischenurin und Prolan wurde die Funktionsbeteiligung der Nebennierenrinde während der Reifung beobachtet. Sie fand ihren deutlichsten Ausdruck im Schwinden der X-Zone bei der Luteinisierung der Ovarien in 64 % der Fälle.

3. Aus dem Entstehen und Schwinden während der Geschlechtreifung oder der Schwangerschaft wurde die X-Zone als Ausdruck einer gonadotropen Funktion der Nebennierenrinde erkannt, die anscheinend mit der Hormonproduktion entsteht und unter der Hormonabgabe schwindet.

4. Nebennierenrindenpräparate verzögerten den X-Zonen-Schwund.

5. Der Verbleib der X-Zellen wurde in einem Einwachsen derselben ins Mark und im Abtransport durch die Gefäße gesucht, die während des Zellschwundes stark erweitert sind.

Tabelle I.

Um die Reaktion der Tiere zu testen, wählte ich folgendes Schema:

Nebennieren

	Ovar I	Mark-Hyperämie II	X-Zellen im Mark III	makroskop. Farbe IV
1.	normal	normal	frei bis einzeln	weiß
2.	beginnende Reifung	geringe H.	Zellen u. Inseln	rötlich
3.	reifende Follikel	hyperämisch	übersäht von Zellen	rot
4.	reife Follikel	hyperämisch zerklüftet	durchwachsen	rot
5.	Blutpunkte	—	—	—
6.	Corpora lutea	—	—	—

Tabelle II.

Bei der nun folgenden Tabelle II entsprechen die römischen Zahlen den römischen Zahlen der Tabelle I, mit den arabischen gebe ich den Reifungsgrad an. Da der Reifungsgrad bei II–IV seinen Höhepunkt bei 4 erreicht hat, gehen die Zahlen hier mit fortschreitender ovarieller Reifung wieder zurück.

Anzahl d. Tiere	Reifungsgrad	Glom.	Fasc.	Ret.	Mark	Index
		Ohne Nebennierenrinde				
	I II III IV	**Unbehandelt**				
10	1 1 2 1	1,7	9,1	4,2	25,4	28,0
4	3 2 2 1	1,8	10,2	4,1	24,5	25,4
		Schwangerenharn				
2	1 3 3 2	2,0	9,2	2,5	28,9	18,3
3	3 2 2 3	1,5	12,5	1,8	23,6	11,4
3	5 3 2 1	1,6	11,1	1,7	27,5	11,8
6	6 3 2 1	2,0	10,5	0,7	24,7	5,3
		Klimakterischen Harn				
5	1 1 2 3	1,6	10,3	2,8	24,3	19,0
3	3 3 3 3	1,7	10,9	3,7	22,6	22,7
13	4 3 3 2	1,8	11,0	2,8	25,0	18,0
		Prolan				
4	1 2 1 2	1,4	7,9	2,8	25,1	23,1
4	4 3 4 3	1,6	12,3	3,3	23,0	19,2
3	5 3 1 1	1,7	9,2	3,8	25,6	25,9
4	6 2 2 1	1,7	9,9	3,2	28,1	21,6

Nebennierenrindenindex nach Frobenius: $\frac{100 \times \text{Reticularis}}{\text{Rinde}}$

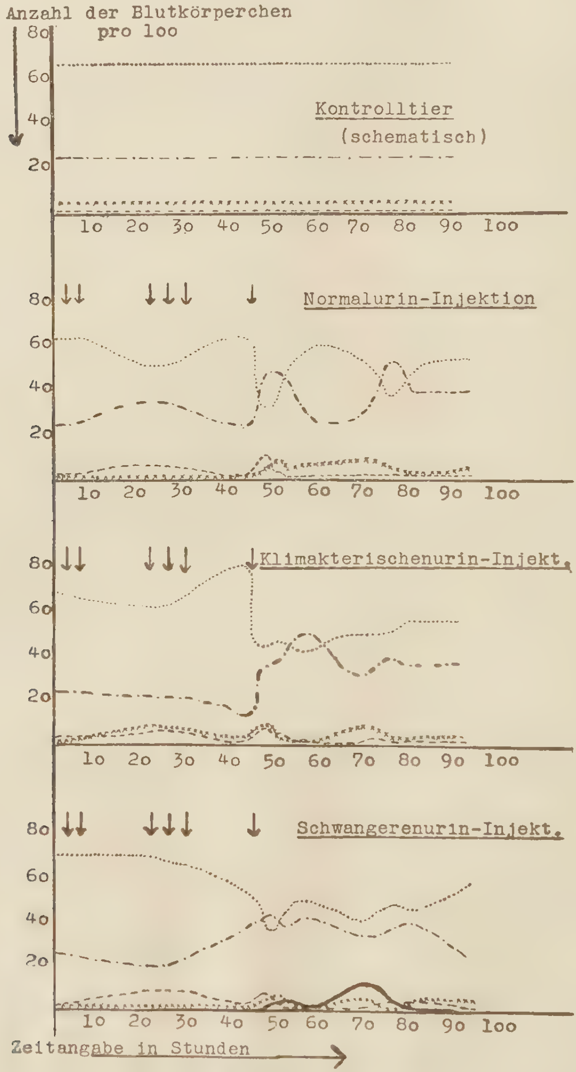
Tabelle II (Fortsetzung).

Anzahl der Tiere	Reifungsgrad	Glom.	Fasc.	Ret.	Mark	Index
		Mit Nebennierenrinden-Präparaten				
	I II III IV	**Schwangerenharn**				
4	1 1 2 —	2,2	9,2	3,9	21,6	25,5
7	4 3 2 3	1,6	12,0	2,9	28,7	17,6
2	5 4 2 1	1,5	10,2	1,8	31,8	13,3
9	6 3 2 1	1,6	10,6	1,6	24,6	11,6
		klimakterischen Harn				
7	1 2 2 2	1,6	8,9	3,7	26,4	26,0
9	2 3 3 2	1,6	11,2	2,8	23,3	18,0
14	4 3 3 2	1,5	11,1	3,0	26,9	19,2
		Prolan				
1	1 2 1 3	1,2	10,4	2,0	14,5	14,7
4	4 4 3 2	1,3	10,8	2,6	26,8	17,7
1(1)	5 2 1 1	1,1	9,2	5,3	27,5	34,0
6	6 3 3 2	1,4	11,1	3,0	26,6	19,4

Nebennierenrindenindex nach Frobenius: $= \frac{100 \times \text{Reticularis}}{\text{Rinde}}$

Tabelle III:

Uebersicht der Blutausstriche (die Kurven der einzelnen gleichbehandelten Tiere sind zusammengefaßt).



Zeichenerklärung:

Eosinophile: ————————

Stabkernige: — — — — —

Segmentkernige: —.—.—

Lymphozyten: ....

Monozyten: xxxxxxxxxx

Injektion: ↓

Literaturverzeichnis.

Allen: s. Conner, — Allen: Sciense (Utica) 1916, **44**, 755 u. Biol. Bull. (Woodshole) 1917, **32**, **117** (zitiert nach Hdb, d. Biochem. Ergbd. S. 402.)

Amson: Endokr. 1931, **9**, 401—413.

Anderson, Dorothy: A. u. Kennedy: J. of physiol. 1932, **76**, 254 ff. J. of. physiol. 1933, **77**, 159—173 (ref. Endokr. **12**, 389).

Anselmino: A. u. Hoffmann: Ztschrft. f. Geb. u. Gyn. 1935, **111**, 26—36, A. Hoffmann und Herold: Klin. Wschr. 1933, S. 1944 u. 1934, S. 209 bis 211 , und Arch. f. Gyn. 1934, **157**, 86—102, Klin. Wschr. 1934, **158**, 531 bis 543.

Aronson: s. Reiß.

Arvay: Endokr. 1934, **14**, 309—316 und 383—394.

Aschhoff: Spez. Pathologie, S. 905 ff.

Asher: Physiologie der inneren Sekretion.

Atwell: Endokrinology, 1932, **16**, 639 (ref. Endokr. 1934, **14**, 54), Proc. soc. exp. biol. a. Med. 1932 (zitiert nach: Reiß Hormonforschung, S. 77).

Bálint: s. Winter und Reiß.

Ballet: B. u. Lavastine: Nouv. Iconogr. de la Salpêtre 1905, 18 (zitiert nach Hdb. d. Biochem. 1927, 9, 461).

Bastely: s. Jedlicka.

Bauer: Klin. Wschr. 1935, S. 361—367, Dtsch. med. Wschr. 1933, S. 565 und klin. Wschr. 1935, 361—367.

Berblinger: Endokr. 1935, **16**, 19—38.

Borst: Dtsch. med. Wschr. 1930, S. 1118—1120.

Bouin: Endokr. 1931, **9**, 1 ff.

Britton: Amer. J. physiol. 1933, **105**, 11—30 (ref. Endokr. 1935, **15**, 268), B. u. Kline: Amer. J. physiol. 1935, **113**, 17 (ref. Endokr. 1936, **17**, 250), B.: Endokrinology 1932, **16**, 633 (ref. Endokr. 1933, **13**, 124), **Ehrenstein** und B., s. Ehrenstein.

Broster: Lancet, 1934, **1**, 830—834.

Browell: B., Lockwood und Hartmann: Proc. soc. of. exp. biol. 1933, **30**, 783—784 (ref. Endokr. 1933, **13**, 128).

Buresch: s. Loewe.

Butenandt: Dtsch. med. Wschr. 1935, 781—786 und 823—825.

Cadiz: C. und Lipschütz: Arch. f. Gyn. 1933, **153**, 593—601.

Casida: C. und Hellbaum: Endocrinology 1934, **18**, 249 (ref. Endokr. 1935, **15**, 271).

Cecil: J. amer. med. assoc. 1933, 106, 463 (ref. Endocr. 1933,**13**, 295).

Collip: s. Seyle.

Conner: C und Allen: amer. J. Physiol. 1929, **88**, 326; 1930, **92**, 174; 1932, **100**, 650 (zitiert nach Zondek, Hormone: 15.)

Corey: Amer. J. physiol. 1933, **107**, 207 (ref. Endocr. 1935, **15**, 269 u. 271).

C. und Britton: Proc. soc. of exp. biol. 1933, **30**, 592—593 (ref. Endocr. 1933, **13**, 128).

Eagle: Proc. soc. of. exp. biol. 1933, **30**. 1094—1096 (ref. Endocr. 1933, **13**, 127).

Ehrenstein: E. und Britton: Amer. J. Physiol. 1935, **113**, 38 (ref. Endocr. 1936, **17**, 254).
Ehrhardt: E. und Hagena: Endocr. 1935, **16**, 51—60.
Engelhardt: Klin. Wschr. 1930, S. 2114.
Eng: Ztrbl. f. Gyn. 1934, S. 2846—2848.
Engle: s. Shmith.
Evans: The Harvey soc. Seet. 1923/24 (zit. nach: Handb. d. Biochemie 1927, **9**. 461).
Fee: F. und Parces: J. of. Physiol. 1929, **67**, 383.
Firor: s. Schumacker.
Frank: F. und Salmon: Proc. soc. of exp. biol. 1935, **32**, 1237—1239 (ref. Endocr. 1936, **17**, 207).
F. und Kaften: Endocr. 1932, **10**, 167 ff.
Gauchler: G. und Roussy: Rev. neur. 1905 (zit. nach: Handb. d. Biochemie 1927, **9**, 461).
Gaygie: Virch. Arch. 1934, **293**, 678—681.
Gerstel: s. Nagel.
Goldzieher: Endocrinology 1934, **18**, 179 (ref. Endocr. 1935, **15**, 268).
Guttmann: G. und Voelcker: Arch. f. Gyn. 1933, **154**, 591—603.
Hagena: s. Ehrhardt.
Hamburger: Endocr. 1935, **14**, 423—425.
Harms: Dtsch. med. Wschr. 1925, S. 631—633.
Hartmann: s. Browell.
Hellbaum: s. Casida.
Herold: s. Hoffmann.
Hicks: H. und Mathers: Austr. J. exp. biol. 1935, 13, 1—7 (ref. Endocr. 1936, **17**, 250).
Hiroyuki: Nippon Fujinkagakkai Zassi (Japan. Ges. f. Gyn.), 1933, **28**, 49—61 (ref. Endocr. 1935, **15**, 270).
Hirsch: Handb. d. Biochemie, 1927, **9**, 278 f. u. 256 u. 258.
Hoffmann: Anselmino und H.: Ztschr. f. Geb. u. Gyn., 1935, **111**, 26—36, H. Anselmino u. Herold: Klin. Wschr. 1933, S. 1944 u. 1934, S. 209 bis 211 und Arch. f. Gyn. 1934, **157**, 86—102.
Anselmino, H. u. Herold: Klin. Wschr. 1934, S. 1724 u. Arch. f. Gyn. 1934, **158**, 531—543.
Hübner: Vet. med. Dis., Wien 1932 (ref. Endocr. **12**, 47).
Hovard: s. Grollmann.
Hett: Ztschr. f. Mikrosk. anat. Forsch. 1928, **13**, 428—444.
Jaffé, J. u. Ransweiler: Frankf. Ztschr. Pathol. 1926, **33**, 458.
Jedlicka, J. und Bastely: Sborn. lek. 1932, 33, 85—159 (ref. Endocr. **12**, 297). 297).
Ingebrigsten: Acta chir. scandin. 1932, **69**, 521 (ref. Endocr. **12**, 299).
Inohara: Nippon Fujinkagakkai Zassi (Japan. Ges. f. Gyn.) 1933, **28**, 22—29 (ref. Endocr. 1935, **15**, 367).
Kaften: s. Frank.
Kaplan: Endocr. 1932, **11**, 321—24 und Frankf. Ztschr. Pathol. 1933, **44**, 303 bis 326.
Kennedy: s. Anderson.
Kendall: K., Mason, Kenzie, Merers u. Koelsche: Proc. staff. met. Mayo clinic. 1934, **9**, 245.
Klein: Endocr. 1931, **9**, 401—13.
Kline: s. Britton.
Kohn-Speyer: s. Simpson.
Korenchesky: s. Simpson.
Koewen: s. Kutz.

Kraus: Klin. Wschr. 1934, S. 487—489.
Kroe: K. und Martin: Amer. J. physiol. 1933, **105**, 71 u. 1934, **108**, 438 (ref. Endokr. 1935, **15**, 260 u. 269).
Kuhn: Endokr. 1934, **13**, 311—323.
Kutz, K., Koewen und Seyle: Proc. soc. of exp. biol. 1934, **32**, 331—332. (ref. Endokr. 1936, **17**, 237 f.)
Langecker: s. Schenk.
Lavastine: s. Ballet.
Lippors: Endokr. 1936, **18**, 18—26.
Lipschütz: s. Caditz.
Lockwood: s. Browell.
Loewe, L., Marx, F. Rothschild und H. E. Voß, sowie A. Buresch: klin. Wschr. 1932, S. 281—285.
Loos, L. und Rittmann: Endokr. 1933, **13**, 82—89.
Lucke: Verh. d. Ges. inn. Med. 1934, **46**, 341—343.
Lopez: Frankf. Ztschr. Pathol. 1934, **46**, 350—357.
Martin: s. Kroe.
Marx: s. Loewe.
Mausi: Endokr. 1928, **2**, 19—39.
Mathers: s. Hicks.
Milders: Nederl. Tijdschr. Genesk. 1934, S. 1261—1264.
Migliavacca: Zentr. bl. f. Gyn. 1932, S. 1874.
Folia gina (Genova) 1933, **30**, 309—372 (ref. Endokr. 1935, **15**, 269).
Miro: Ferrei de: Amer. J. physiol. 1910, **26**, 287 (nach Hdb. d. Biochem. 1927, **9**, 258).
Müller: Endokr. 1931, **8**, 5—14.
Mulon: Soc. Biol. 1906, **61**, 292 (ref. Hdb. d. Biochem. 1927, **9**, 261).
Nagel, N. und Gerstel: Endokr. 1935, **16**, 41—50.
Neumann: Endokr. 1934, **15**, 41—53.
Novak: Arch. f. Gyn. 1914, **101**, 36—65.
Nürnberger: Ztschr. f. Mikrosk. anat. Forsch. 1932, **28**, 289—608.
Oestreicher: s. Reiß.
Parces: s. Fee.
Plate: Arch. f. Gyn. 1933, **153**, 318—332.
Poll: Anat. Anz. 1933, **77**, 113—122.
Dtsch. Med. Wschr. 1933, S. 567—570.
Ransweiler: s. Jaffé.
Reiß: Hdb. d. Biochem. Ergänzbd. 1930, S. 453 ff.
Endokr. 19, 7, 20 ff.
„Die Hormonforschung und ihre Methoden"
Winter, R. und Bálint: klin. Wschr. 1934, S. 146.
R., Bálint, Oestreicher und Aronson: Endokr. 1936, **18**, 1—10.
Rittmann: s. Loos.
Rothschild: s. Loewe.
Roussy: s. Gauchler.
Salmon: s. Frank.
Schenk: Arch. f. Gyn. 1934, **155**, 36—43.
S. und Langecker: Endokr. 1935, **16**, 305—311.
Schulz: Bdb. d. Biochem. 1925, **8**, 555 ff.
Sedlaczek: Arch. f. Gyn. 1933, **153**, 276—295.
Seyle, S., Collip and Thompson: Proc. soc. of exp. biol. 1934, **32**, 530 bis 534 (ref. Endokr. 1936, **17**, 208). Siehe Kutz.
Shmith, S. und Engle: Amer. J. anat. 1927, **40**, Nr. 20. Science (Utica) 1916, **44**, 280 und Anat. Record 1916, **11**, 57. beides zit. nach Hdb. d. Biochem. Ergbd. S. 402).

Shumacker, S. und Firor: Endocrinology 1934, **18**, 676 (ref. Endokr. 1936, **17**, 250 ff.)
Simpson, S., Kohn-Speyer und Korenchesky: Lancet 1933, II, S. 1194—1196 ref. Endokr. 1934, **16**, 55.
Stroemer, St. und Westphal: Erg. d. Physiol. Bd. 35, 318 ff.
Thaddea: Ztschr. Geb. u. Gyn. 1936, **110**, 225—246.
Thaon: Thèse de Paris 1907 (zit. nach Hdb. d. Biochem. 1927, **9**, 461).
Thomas: Hdb. d. Biochem. 9, 292 ff.
Thompson: s. Seyle.
Tscherning: Ergb. d. Physiol. 1933, 35, 301.
Vetzberger: Diss. Würzburg 1932 (ref. Endokr. **12**, 503).
Viale: Arch. ital. de Biol. 1930, **83**, 130—136 (ref. Endokr. 1933, **12**, 125).
Voelcker: s. Guttmann.
Voß: s. Loewe.
Wagner: Dtsch. med. Wschr. 1930, S. 1120—1123.
Wallart: Arch. f. Gyn. 1907, **81**, 271 (ref. Hdb. d. Biochem. 1927, **9**, 62).
Westphstastlst: s. Stroemer.
Winter: s. Reiß: Ztschr. f. Geb. und Gyn. 1934, **109**, 273—285.
Woolard: Proc. R. soc. of med. 1934, **27**, 271—275.
Yasukawa: Endokr. 1934, **14**, 161—172.
Zondek: Hormone, 1935, S. 262 ff.
„Hormone des Ovariums und der Hypophyse" 1935.

Lebenslauf.

Ich bin am 26. August 1913 als dritter Sohn des Pfarrers Bruno Krause in Ueckermünde geboren. Die Schule habe ich von Ostern 1920—1923 in Vilmitz auf Rügen (Volksschule) und von Ostern 1923—1932 in Putbus auf Rügen (humanistisches Gymnasium) besucht.

Die fünf vorklinischen Semester studierte ich in Tübingen und machte dort im Juli 1934 das Physikum.

Nach bestandenem Physikum trat ich als Fahnenjunker (im San. Korps) in die Wehrmacht ein, studierte ein Semester in Rostock und die restlichen fünf klinischen Semester an der Berliner Universität, wo ich auch das Staatsexamen ablegte.

Bruno Krause.